

DISSERTAÇÃO

CADEIRA DE CHIMICA ORGANICA

DA PILOCARPINA E SEUS USOS

PROPOSIÇÕES

Tres sobre cada uma das cadeiras da Faculdade

THESE

APRESENTADA Á

FACULDADE DE MEDICINA DO RIO DE JANEIRO

Em 29 de Setembro de 1888

PARA SER SUSTENTADA POR

Eduardo Gomes Figueira

NATURAL DE MINAS GERAES

Afim de obter o grão de doutor em medicina

RIO DE JANEIRO

Typ. Montenegro, rua Nova do Ouvidor n. 16

1888

FACULDADE DE MEDICINA DO RIO DE JANEIRO

DIRECTOR Conselheiro Dr. Barão de Saboia.
VICE-DIRECTOR Conselheiro Dr. Barão de S. Salvador de Campos
SECRETARIO Dr. Antonio de Mello Muniz Maia.

Drs. *

LENTEs CATHEDRATICOS

João Martins Teixeira.....	Physica medica.
Augusto Ferreira dos Santos.....	Chimica mineral, medica e minera- logia.
João Joaquim Pizarro.....	Botanica e zoologia medicas.
José Pereira Guimarães.....	Anatomia descriptiva.
Antonio Caetano de Almeida.....	Histologia theorica e pratica.
Domingos José Freire.....	Chimica organica e biologica.
João Baptista Kossuth Vinelli.....	Physiologia theorica e experimental.
José Benicio de Abreu.....	Pathologia geral.
Cypriano de Souza Freitas.....	Anatomia e physiologia pathologicas.
João Damasceno Peçanha da Silva..	Pathologia medica.
Pedro Affonso de Carvalho Franco...	Pathologia cirurgica.
Cons. Barão de S. Salvador de Campos	Materia medica e therapeutica, es- pecialmente brasileira.
Luiz da Cunha Feijó Junior.....	Obstetricia.
Conde de Motta Maia.....	Anatomia cirurgica, medicina ope- ratoria e aparelhos.
Benjamin Antonio da Rocha Faria..	Hygiene e historia da medicina.
José Maria Teixeira ..	Pharmacologia e arte de formular.
Agostinho José de Souza Lima.....	Medicina legal e toxicologia.
Conselheiro Nuno de Andrade.....	{ Clinica medica de adultos.
Domingos de Almeida Martins Costa	{
Cons. Barão de Saboia.....	{ Clinica cirurgica de adultos.
João da Costa Lima e Castro.....	{
Hilario Soares de Gouvêa.....	Clinica ophtalmologica.
Erico Marinho da Gama Coelho.....	Clinica obstetrica e gynecologica.
Candido Barata Ribeiro.....	Clin. medica e cirurgica de crianças
João Pizarro Gabizo.....	Clin. de mol. cutaneas e syphiliticas
João Carlos Teixeira Brandão.....	Clinica psiquiatrica.

LENTEs SUBSTITUTOS SERVINDO DE ADJUNTOS

Oscar Adolpho de Bulhões Ribeiro... Anatomia descriptiva.

ADJUNTOS

.....	Physica medica.
.....	Chim. mineral, medica e mineralogia
.....	Botanica e zoologia medicas.
.....	Histologia theorica e pratica.
Genuino Marques Mancebo.....	Chimica organica e biologica.
Arthur Fernandes Campos da Paz ..	Physiologia theorica e experimental
João Paulo de Carvalho.....	Anatomia e physiologia pathologicas
Luiz Ribeiro de Souza Fontes.....	Anatomia cirurgica, medicina ope- ratoria e aparelhos.
.....	Materia medica e therapeutica, es- pecialmente brasileira.
.....	Pharmacologia e arte de formular.
Henrique Ladislão de Souza Lopes..	Medicina legal e toxicologia.
.....	Hygiene e historia da medicina.
Francisco de Castro.....	{
Eduardo Augusto de Menezes ..	{ Clinica medica de adultos.
Bernardo Alves Pereira.....	{
Carlos Rodrigues de Vasconcellos. .	{
Ernesto de Freitas Crissiuma ...	{ Clinica cirurgica de adultos.
Francisco de Paula Valladares. ...	{
Pedro Severiano de Magalhães.....	{
Domingos de Góes e Vasconcellos...	Clinica obstetrica e gynecologica.
Augusto de Souza Brandão.....	Clin. medica e cirurgica de crianças.
.....	Clin. de mol. cutaneas e syphiliticas.
Luiz da Costa Chaves de Faria.....	Clinica ophtalmologica.
Joaquim Xavier Pereira da Cunha..	Clinica psiquiatrica.
Domingos Jacy Monteiro Junior.....	

N. B.—A Faculdade não approva nem reprova as opiniões emitidas nas theses que lhe são apresentadas.

DISSERTAÇÃO

INTRODUÇÃO

Entre as substancias a que a materia medica, a therapeutica e a clinica attribuem o poder de activar as funcções da pelle, das mucosas, das glandulas ou de modificar as exalações das serosas, não existe nenhuma que — pela rapidez, energia e constancia de sua acção — possa ser comparada á do jaborandi ou de seu principio activo — a pilocarpina.

Sob a sua influencia a secreção das glandulas salivares augmenta-se em proporção, ás vezes, tão consideravel que a saliva escorre e sahe da bocca como de um vaso inerte !

Ao mesmo tempo vê-se o suor produzir-se, ora constituindo uma simples diaphorése, ora tornando-se tão abundante que molha a roupa do paciente com extrema promptidão, chegando mesmo a embeber os lençóis do leito de um modo consideravel.

A energica actividade secretoria do jaborandi ou do seu principio activo, revela-se não só sobre as glandulas salivar e sudoripara, senão tambem sobre as secreções nasal, laryngea, bronchica e intestinal, como resulta dos estudos do eminente experimentador — o insigne professor Vulpian.

A acção hypercrinica dessa substancia é, pois, incon-

testavel ; ella é constante e não apresenta differença senão pela predominancia, ora de uma, ora de outra dessas secreções assim augmentadas.

Esse facto do augmento simultaneo de muitas secreções sob a influencia da pilocarpina impõe-se á attenção dos observadores e caracteriza a acção especial desse medicamento.

Comprehende-se, pois, que—substancia dotada de propriedades sialagoga e diaphoretica tão energicas—o jaborandi não podia deixar de occupar sériamente a attenção do homem da sciencia ; elle vinha preencher um grande claro na série dos meios therapeuticos ; vinha desmentir a crença de que o unico sudorifico por excellencia era o calorico.

Si, com effeito, os medicos de todos os tempos admittiam que certas substancias gosavam da propriedade de activar a secreção do suor ; si na materia medica se inscreve uma série de medicamentos á titulo de diaphoreticos, devemos convir que, ao lado dessa apparente riqueza, não existe senão uma desoladora pobreza.

Na realidade, como sudorifico, não se conhecia senão o banho de vapor, cuja temperatura devia ser elevada acima de 40°. Não ha duvida que a ammonea, assim como alguma de suas combinações salinas, activam a secreção sudoral pela sua acção estimulante ; porém esta acção é pouco energica e muito inconstante para firmar o seu valor sudorifico ; se o sabugueiro, o guaiaco, o sassafraz, a salsaparrilha, etc., são tidos na therapeutica como sudorificos, não acreditamos que seja pelas propriedades diaphoreticas proprias a essas substancias, e sim acreditamos que ellas gozem dessa propriedade á custa da ingestão de grande quantidade de infusões quentes, fórma por que são administradas, sob a influencia de um calor ambiente sufficientemente elevado.

O jaborandi annunciava-se, pois, como um verdadeiro sudorifico, isto é, um agente typico capaz de, sem

necessitar o emprego do calor nem da agua quente, provocar suores abundantes, não trazendo perturbações notaveis no organismo quando administrado convenientemente. Essa propriedade hypercrinica de tão preciosa planta, conhecida pelos naturaes do paiz que a empregavam contra a mordedura das cobras e por alguns medicos brasileiros, que a empregavam em identicas condições com o fim intencional senão realisado de fazer sahir pelos diversos emunctorios do organismo as peçonhas de semelhantes animaes, attrahio a attenção do illustre medico pernambucano o Sr. Dr. Symphronio Coutinho que, depois de ter verificado em si proprio as propriedades sialagoga e diaphoretica do jaborandi, levou-o para a Europa em fins do anno de 1873, onde tornou-se objecto de aturado estudo, dando lugar a numerosos trabalhos.

Em França foi o Sr. Gubler — distincto professor de therapeutica na Faculdade de Medicina de Paris, a quem o Dr. Coutinho confiára uma pequena porção de folhas dessa nossa planta—o primeiro a fazer em seu serviço, no hospital Beaujon, numerosos ensaios relativos á acção physiologica e therapeutica dessas folhas —reconhecendo-lhes as propriedades assignaladas por aquelle nosso compatriota.

Desde então numerosas pesquisas foram empreendidas com o fim de melhor precisar os effeitos e o modo de acção do novo medicamento.—Assim, A. Robin, Feréol, Bochefontaine, Galippe e Vulpian, em França; Sydney-Ringer e Gould, na Inglaterra; Guido Tizzoni e Fubini, na Italia, concorreram com seu contingente experimental e clinico para o estudo do jaborandi.

Tal é o que se póde chamar a primeira phase da historia do jaborandi; — todos esses estudos tinham sido feitos, servindo-se ora da infusão das folhas ou das cascas da planta, ora do extracto.

Restava ainda duvida quanto á familia e á especie da planta que dominava a attenção dos experimentadores; o professor Baillon, porém, confrontando os especimens

fornecidos pelo Dr. Coutinho com as plantas do seu herbario, pôde certificar-se da identidade do jaborandi com uma especie da familia das Rutaceas — o *Pilocarpus pinatifolius* Lem. originaria da provincia de S. Paulo.

Em uma segunda phase procurou-se extrahir do jaborandi o seu principio activo, e os dous illustres chimicos Byasson e E. Hardy descobriram quasi ao mesmo tempo o alcaloide dessa planta; o primeiro deu-lhe o nome de *Jaborandina* e o segundo o de *Pilocarpina*.

Os processos de preparação foram aperfeiçoados por diversos chimicos, taes como: A. Gerrad, na Inglaterra; Petit e Duquesnel, na França; e Merck, na Allemanha.

Hoje, portanto, graças aos estudos experimentaes e clinicos que têm sido feitos com essa substancia; graças aos estudos chimicos feitos principalmente por Hardy, Gerrard, Calmels, Harnack e Meyer, podemos quasi que affirmar que o jaborandi tem o seu estudo chimico e pharmaco-dymnamico completamente firmado.

Pelas suas propriedades sudorifica e sialagoga, era natural prever que esse agente therapeutico devesse ser de util applicação nas affecções *à frigore*, nos diversos estados morbidos devidos mais ou menos directamente ás perturbações das funcções da pelle; que — com a sua intervenção — se podesse prevenir fluxões imminentes, combater as fórmias tão variadas das affecções catarrhaes, do rheumatismo articular agudo, e desviar fluxões de serosidades nas vastas cavidades.

Por sua acção sobre as glandulas salivares, deprehende-se a sua grande utilidade nas *caxumbas*, nas anginas e nos diversos engorgitamentos da região cervical. Emfim, baseando-se nos effeitos congestivos que produz na superficie do corpo, era natural prever-se tambem a sua utilidade nas febres exanthematicas e nas molestias da pelle. Esta previsão da sciencia a clinica parece ter realisado.

I

DO JABORANDI

Historia natural.— O jaborandi (*Pilocarpus pinnatifolius*, Lem., *Pilocarpus pinnatus*, Mart.), é uma planta da familia das Rutaceas que cresce em Pernambuco, Ceará, Matto Grosso, S. Paulo e outras provincias do Brazil.

E' um arbusto de um a dous e meio metros de altura e que apresenta os seguintes caracteres botanicos :

Caule grosso, roliço, coberto de uma casca de côr parda-escura, com manchas brancas. Por baixo da camada suberosa encontra-se um tecido de côr branca-amarellada, contendo nucleos de substancias resinoides. A casca, vista ao microscopio, apresenta, por baixo das varias camadas suberosas, numerosas cellulas parenchymatosas contendo alguns cristaes em fórma de roseta ; as camadas externas são ricas de grossas glandulas oblongas. As folhas são compostas, alternas, imparipinnadas (nove foliolos no maior numero de casos, raramente sete). Esses foliolos são firmes, coriáceos, grandes (apresentam sete a onze centimetros de comprimento e dous a quatro de largura), de uma bella côr verde, ellipticos, de apice obtuso ou reentrante, inequilateraes e de nervura mediana saliente.

Na face inferior dos foliolos notam-se numerosas glandulas translucidas, sob a fórma de manchas parda-

centas, punctiformes, notando-se ao microscopio o aspecto de pequenas depressões cheias de um exsudato resinoide. As folhas adultas são glabras, aromaticas e de sabor nauseoso. Peciolo longo, roliço, um pouco entumecido na base, onde apresenta uma gotteira superiormente. Peciólulos curtos (quatro a sete millímetros de comprimento), sendo que o peciólulo do foliolo terminal é muito mais longo do que o dos foliolos pares. A raiz é cylindroide, muito ramificada, de côr amarellada e contém numerosos nucleos de materia resinoide; seu centro é constituído por um cylindro branco e lenhoso e o seu sabor — a principio nauseoso — torna-se depois picante e fresco.

A sua inflorescencia é em cachos flexiveis, que attingem ás vezes meio metro de comprimento, contendo de 60 a 100 flôres e podendo mesmo exceder esse numero. As flôres são de uma côr vermelha-escura e acham-se sustentadas por um pedunculo de cinco a sete millímetros de comprimento; calice denteado, apresentando cinco divisões; petalas espessas e pardacentas em numero de cinco, contendo glandulas oleiperas espalhadas em seu limbo. Estames cinco, insertos abaixo de um disco annular muito desenvolvido e pouco mais curtos do que as petalas; as antheras são ovaes. O stylo é elevado com stygmas sub-livres. Ovario globoso e deprimido. Os fructos de quinze millímetros de comprimento e dez de largura são assim constituídos: carpellas reniformes de faces lateraes arqueadas, escuras e semeadas de manchas lenticulares pretas; um envoltorio exterior representando o mesocarpo e o epicarpo; o endocarpo é lenhoso e contém uma semente unica.

PROPRIEDADES ORGANOLEPTICAS.— As folhas do *pilocarpus pninatus* assim como todas as outras partes desta planta são aromaticas; esse aroma cresce de intensidade quando se fricciona entre os dedos as folhas. Alguns

auctores o têm comparado ao cheiro das cascas de laranjas. Quando mastigadas, as folhas, assim como as cascas do caule e sobretudo a raiz, fazem sentir a principio um sabor acidulo e depois acre; ha ao mesmo tempo scintillações dolorosas e fremitos vibratorios na lingua e nos labios, que coincidem com uma abundante secreção salivar. Essas propriedades, que se notam quando a planta está verde, não existem ou são muito pouco intensas quando a planta se acha secca.

ANALYSE CHIMICA. — As propriedades sudorifica e siagoga do jaborandi foram—a principio—atribuidas ao oleo essencial que contém as folhas e a casca do caule e cuja existencia se revela pelo cheiro aromatico particular ao *pilocarpus*; porém as experiencias do Dr. Laborde demonstraram a inexactidão dessa opinião e provaram mais que não é nos productos volateis e sim em uma materia fixa que se deve encontrar o alcaloide.

Este alcaloide foi, com effeito, descoberto quasi ao mesmo tempo pelos dois illustres chimicos francezes Hardy e Biasson e é elle quem dá á planta suas propriedades physiologicas e therapeuticas.

A essencia do jaborandi obtém-se submettendo-se á distillação com agua as folhas e recebendo-se o producto da distillação em um recipiente florentino. Tem-se retirado, desse modo, cincoenta e seis grammas de essencia bruta de dez kilogrammas de folha (Hardy).

Esta essencia tem, segundo Hardy, uma composição complexa: encerra um carbureto de hydrogenio que ferve a 178°, uma substancia que passa a 250° e um terceiro producto que distilla em uma temperatura mais elevada, tomando no fim de algum tempo a consistencia de uma massa solida, incolor e transparente. O carbureto de hydrogenio é um liquido incolor, transparente, movel, de um cheiro especia! bastante agradavel, mais leve que a agua; sua densidade é de 0,852 á 18°; desvia para a

direita o plano da luz polarizada e o seu poder rotatorio é $+1,21$.

Sua composição corresponde á formula $C^{10} H^{16}$ (pilocarpeno). Combina-se com o acido chlorhydrico formando um chlorhydrato e um bichlorhydrato, sendo o primeiro solido e o segundo liquido $C^{10} H^{16} 2 HCl$. O chlorhydrato solido é um corpo crystallizado, incolor, transparente e funde-se a $+49,5$ (Soubeiran). Elle crystallisa-se immediatamente quando se ajunta á sua solução saturada um cristal de chlorhydrato de terebenthina e dá, com as soluções de perchlorureto de ferro, a coloração successivamente rosea, vermelha, azul, caracteristica dos bichlorhydratos (Hardy).

Além do seu alcaloide principal — a pilocarpina — e do oleo essencial — o pilocarpeno — o jaborandi apresenta em sua composição, segundo as analyses chimicas, dous outros alcaloides — a jaborina e a pilocarpidina; uma resina acre; tannino; uma materia corante verde (chlorophylla) e saes mineraes.

II

ESTUDO CHIMICO DA PILOCARPINA

Fórmula = $C^{11} H^{16} Az^3 O^2$ (Harnack e Meyer)

Historico. — Foi o illustre chimico Byasson quem primeiro fez conhecer a presença de um alcaloide nas folhas do jaborandi, chegando mesmo a extrahil-o em um estado de concentração bastante consideravel; sua descoberta foi logo publicada no *Journal de thérapeutique* (10 de Março de 1875).

Ao mesmo tempo o não menos illustre chimico, o Sr. Ernest Hardy communicava ter descoberto por sua vez o alcaloide do pilocarpus. Foi o primeiro a isolal-o completamente; e combinando-o com o acido chlorhydrico obteve um sal crystallisavel que elle propoz chamar *chlorhydrato de pilocarpina*.

Com essa descoberta começa uma nova phase para o estudo desse alcaloide, que tem sido — debaixo do ponto de vista chimico — objecto de um certo numero de trabalhos. Os Srs. Gerrard, Petit, Miller, Drasche, Rohl e Kingzett occuparam-se da preparação, cujos processos foram mais ou menos modificados. Kingzett não se limitou a estudar simplesmente o processo para obtenção da pilocarpina, foi mais longe — chegou a estabelecer-lhe a fórmula de composição: $C^{16} H^{31} Az^1 O^8 + 4 H^1 O$ e a do chloroplatinato de pilocarpina — $C^{16} H^{31} Az^1 O^8 (HCl)^2, Pt Cl^2$

— que, por distillação, daria a trimethyanumina. Outros chimicos procuraram firmar precisamente a fórmula organica deste alcaloide; assim Chastaing, partindo do azotato de pilocarpina purificado pela lavagem no alcool absoluto e que é um sal puro — isempto de jaborina — chegou a estabelecer a seguinte fórmula : — $C^{11} H^{16} Az^3 O^4$.

Harnach e Meyer (*Jour. de Pharm. et Chim.*, 1886), estudando a pilocarpina extrahida por Hardy, deram-lhe a fórmula $C^{11} H^{16} Az^3 O^3$, fórmula cuja exactidão foi confirmada por Hardy e Calmels pela analyse dos saes de platina e pela analyse dos saes de ouro.

ESTADO NATURAL. — Este alcaloide existe em maior proporção no cortex dos caules do que nas folhas, segundo resulta das minuciosas analyses do Sr. Galippe, e é possível que, por essa razão venha-se a empregar de preferencia a casca do caule ás folhas na preparação da pilocarpina. A parte cortical das raizes contém, ao contrario, uma pequena quantidade de alcaloide em favor de uma materia resinoide que nella existe em grande quantidade.

PREPARAÇÃO. — Multiplos e variados têm sido os processos de preparação da pilocarpina; entre elles consignaremos os seguintes :

Processo de Hardy. — Baseando-se na analogia que existe entre a acção physiologica do jaborandi e a da muscarina — alcaloide da *Amanita muscaria*, Hardy teve a idéa de procurar no jaborandi um principio analogo a este alcaloide, e para isso empregou o processo, graças ao qual Schmiedeberg e Koppe conseguiram isolar a muscarina.

Foi, com effeito, por meio deste processo que elle conseguiu isolar a pilocarpina. Eis o processo :

Faz-se um extracto aquoso das folhas e caule do jaborandi; ajunta-se alcool ao residuo da evaporação; evapora-se para obter-se um extracto alcoolico; ajunta-se um pouco d'agua a este extracto e precipita-se pelo acetato de chumbo ammoniacal; filtra-se e faz-se passar uma

corrente de acido sulphydrico com o fim de eliminar o excesso do chumbo que possa existir ; obtém-se assim o acetato de pilocarpina.

Ajunta-se depois aos poucos uma solução de bichlorureto de mercurio que precipita um sal duplo de mercurio e pilocarpina, precipitado que, separado das aguas mães e tratado pelo hydrogenio sulfuretado, dá o chlorhydrato de pilocarpina.

Uma vez obtido o chlorhydrato de pilocarpina, basta decompol-o pela ammonea em presença do chloroformio ou do ether alcoolisado, para obtermos a pilocarpina. Este processo, como se vê, é semelhante ao que empregaram Schmiedeberg e Koppe para a obtenção da muscarina, porém um pouco modificado. Tendo o inconveniente de ser um pouco prolongado, comtudo parece-nos de grande vantagem, por quanto por elle podemos preparar o chlorureto duplo de mercurio e pilocarpina, sal que, pela sua composição, talvez possa, como facilmente se presume, representar um papel importante na therapeutica da syphilis.

Segundo processo de Hardy.—Faz-se uma infusão das folhas da planta e evapora-se até a consistencia xaroposa ; ajunta-se um excesso de magnesia calcinada e faz-se seccar em banho maria ; depois disso trata-se a mistura pelo chloroformio submettendo-se novamente á evaporação ; dissolve-se n'agua e colloca-se a solução no vacuo ; a agua evapora-se, ficando a pilocarpina em fórmula de massa incolor e viscosa.

Processo de Kingzeth.—Faz-se uma infusão das folhas do jaborandi, acidula-se o liquido e aquece-se de novo para coagular as substancias albuminoides ; filtra-se e precipita-se o alcaloide pelo acido phosphomolybdico. Trata-se finalmente o precipitado por uma solução quente de baryta, cujo excesso se faz eliminar por uma corrente de acido carbonico ; obtém-se nessas condições o alcaloide, que retém ainda traços de baryta, que só o acido sulfurico póde isolar.

Processo de Petit.—Este processo é o adoptado pelo

Codex, visto como tem a vantagem de fornecer a pilocarpina livre da mistura da jaborina. Elle consiste no seguinte :

Esgotam-se as folhas e as cascas do caule do jaborandi pelo alcool a 80° adicionado de acido chlorhydrico na proporção de 8 grammas por litro. Distilla-se o alcool e evapora-se o residuo até a consistencia de extracto fluido. Dissolve-se esse residuo extractivo na agua distillada, que separa uma quantidade consideravel de resina ; filtra-se, ajunta-se ammonea em ligeiro excesso, agita-se repetidas vezes a mistura com chloroformio e agua e colloca-se essa mistura em um funil de vidro de torneira ; ajunta-se em seguida acido nitrico puro até que a mistura apresente uma reacção ligeiramente acida. Depois de um repouso prolongado deixa-se a camada chloroformica escapar-se pela torneira inferior. Toma-se o licor aquoso em uma capsula, filtra-se-o, se não estiver bem transparente, e evapora-se á banho maria até a secura. O residuo secco é constituído pelo nitrato de pilocarpina, que se purifica por crystallisações repetidas no alcool a 90° fervente.

Para se obter a pilocarpina dissolve-se o azotato puro e crystallizado em 10 vezes o seu pezo de agua distillada ; introduz-se a solução no funil de vidro de torneira e vai-se ajuntando ammonea até que ella torne-se ligeiramente alcalina. Agita-se repetidas vezes esta solução com chloroformio, que põe a pilocarpina em liberdade. Deixa-se depois escoar-se o chloroformio pela torneira inferior e secca-se a solução chloroformica até a ausencia completa de todo o cheiro. O residuo xaroposo e incolor é a — pilocarpina.

Tal é o processo que deve ser preferido na preparação da pilocarpina, porque—embora um pouco prolongado—tem sobre os outros a vantagem de fornecer-nos o alcaloide puro—livre da mistura da jaborina e da resina.

SYNTHESE DA PILOCARPINA—Partindo do acido piridino-

lactico, Hardy e Calmels conseguiram obter recentemente a pilocarpina por synthese, que tem lugar em duas phases :

1.^a Transformação do acido pyridino-lactico em pilocarpidina.

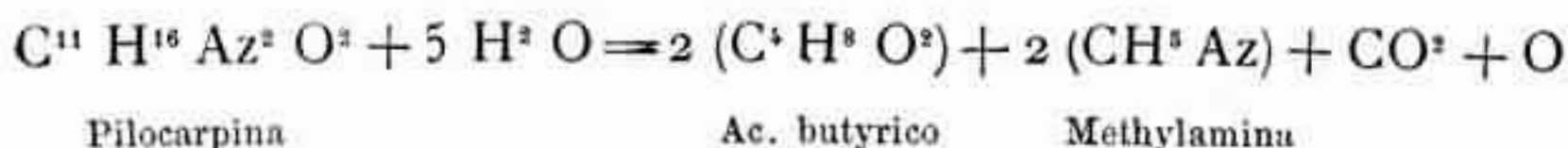
2.^a Transformação da plocarpidina em pilocarpina.

Elles substituíram á principio um atomo de bromo á hydroxyla alcoolica do acido pyridino-lactico, tratando este pelo tribromureto de phosphoro. Obtiveram assim o *acido pyridinobromopropionico* que, aquecido a 160° com uma solução á quente de trimethylamina, converteu-se em pilocarpidina ; — esta dissolvida no alcool methylico — foi em seguida aquecida por Hardy e Calmels com o iodureto de methyla e potassa caustica ; — formou-se desse modo um iodomethylato que, tratado em solução aquosa pelo permanganato de prata, forneceu-lhes a pilocarpina e acido formico. A pilocarpina assim obtida apresenta as mesmas propriedades physiologicas que as da pilocarpina natural. (*Révue des sci. med.* XXX, 1887).

PROPRIEDADES PHYSICAS — A pilocarpina offerece a apparencia de um liquido xaroposo, viscoso, incolor, incristallisavel, de sabor amargo, soluvel n'agua, no alcool, no ether e no chloroformio ; ella é delinquescente, fixa a humidade do ar atmospherico e, em solução, desvia para a direita o plano da luz polarisada.

PROPRIEDADES CHIMICAS — A pilocarpina é uma base mono-acida que combina-se com os acidos formando saes perfeitamente cristalisaveis e soluveis n'agua ; de todos os saes da pilocarpina aquelles que devem ser preferidos nas applicações pharmaceuticas, em razão de sua maior estabilidade, são : o phosphato e o azotato (Gerrard). Tratada pela potassa ou pela soda em fusão, a pilocarpina decompõe-se ; forma-se acido butyrico, methylamina, acido carbonico, pequena quantidade de trimethylamina, base pyridica e traços de acido acetico.

A reacção principal seria expressa pela seguinte equação:



Segundo Pöchl, formar-se-hia além disso nesta reacção uma base volatil que seria talvez identica com a conicina.

O calor transforma a pilocarpina em jaborina; os acidos nitrico e chlorhydrico a convertem em uma mistura de *jaborina* e *jaborandina* (alcaloide extrahido por Parodi, do falso jaborandi). Conforme Chastaing (*Journ. de Pharm. et Chim.*, 1882) a *jaborandina* póde ser obtida tratando-se 3 grammas de pilocarpina por 900 centímetros cubicos de acido nitrico fumegante. Evapora-se o acido, trata-se o residuo pela agua e cristallisa-se-o no vacuo sobre o acido sulfurico. Formam-se christaes ligeiramente amarellados que perdem difficilmente na temperatura ordinaria os ultimos traços da agua interposta.

E' preciso aquecel-os a 100°. A fórmula da jaborandina sendo — $\text{C}^{10} \text{H}^{12} \text{Az}^2 \text{O}^2$, — vê-se que ha perda de hydrogenio (H^1) e de carbono (C) com fixação de oxygenio.

Ella é amorpha e possui — como a jaborina — propriedades physiologicas que são mais ou menos analogas ás da atropina (Harnack).

As reacções principaes da pilocarpina, (*) são:

Pelo tannino, precipitado branco ligeiramente escuro, muito abundante; dissolve-se na ammonea tomando o liquido uma coloração vermelha.

Pelo sulfato de ferro, precipitado branco-amarellado.

Pelo bichlorureto de platina, precipitado amarello muito tenue.

(*) A pilocarpina precipita-se pelos reactivos geraes dos alcaloides; as reacções que abí consignamos foram por nós verificadas no laboratorio da Faculdade.

Pelo chlorureto de ouro, precipitado amarello floconoso.

Pelo iododhydragyrate de potassio (reactivo de Mayer), precipitado alaranjado.

Pelo reactivo de Bouchardat, precipitado fulvo.

E finalmente pelo bromo, precipitado amarello-avermelhado, constituindo um abundante deposito de consistencia pegajosa.

CONSTITUIÇÃO DA PILOCARPINA. — Os dous illustres chimicos Hardy e Calmels fizeram recentemente (1) um estudo aprofundado dos productos de decomposição da pilocarpina, chegando ao seguinte resultado :

1.º A pilocarpina, $C^{11} H^{16} Az^2 O^2$, se transforma facilmente em *jaborina* ($C^{11} H^{16} Az^2 O^2$)² e em pilocarpidina, $C^{10} H^{14} Az^2 O^2$, sob a influencia do calor, dos acidos ou d'agua quente.

2.º Aquecida com os alcalis, ella fornece os sães do acido pilocarpico $C^{11} H^{18} Az^2 O^3$.

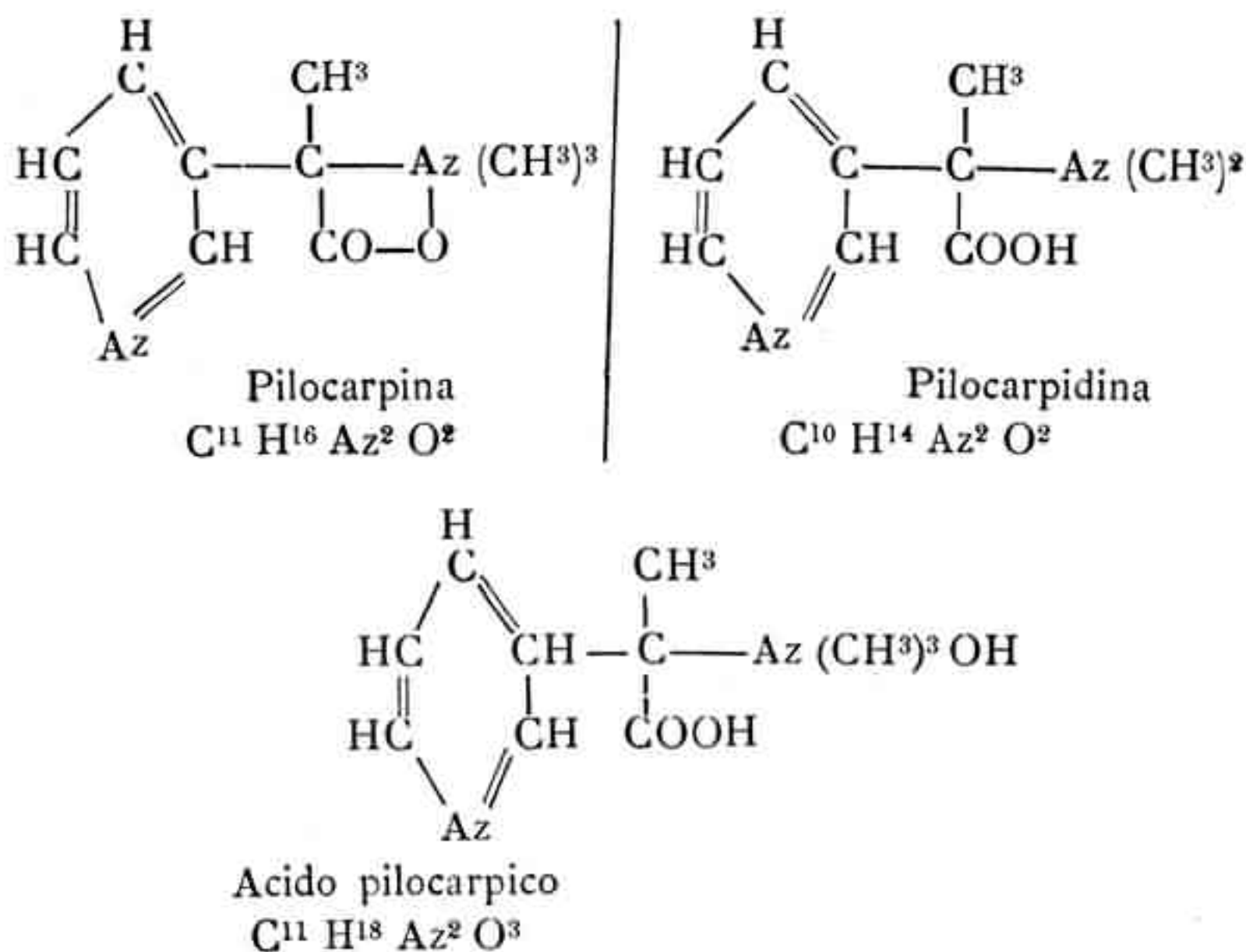
3.º A oxydação da pilocarpina por meio do permanganato de potassio dá ammonia, methylamina e um acido xaroposo da fórmula $C^8 H^7 Az O^3$ que Hardy e Calmels designam sob o nome de acido pyridino-tartro-nico, e que uma acção mais prolongada do agente oxydente converte em acido nicotico.

4.º A pilocarpina, tratada pelo acido chlorhydrico ou pela agua quente, decompõe-se dando origem á trimethylamina e a um acido xaroposo da fórmula $C^8 H^9 Az O^3$ (*acido pyridino-lactico*). O sal de baryta deste ultimo acido dá pela distillação secca uma base da fórmula $C^7 H^9 Az O$ (oxyethylpyridina); esta ultima fornece por oxydação, por meio do chlorureto de ouro, um corpo $C^7 H^9 Az O^2$.

5.º O pilocarpato de baryam decompõe-se sob a influencia do calor dando origem a uma base liquida de fórmula $C^9 H^{14} Az O$ (*Jaborina*).

Journ. de Pharm. et chimie., 1886.

Eis as fórmulas de constituição que os dous illustres chimicos Hardy e Calmels attribuem á pilocarpina, pilocarpidina e acido pilocarpico :



A pilocarpina deve ser considerada como uma alalina trimethylada (Hardy e Calmels); ella pertence á série dos derivados da pyridina—como perfeitamente demonstra a sua fórmula de constituição—e é ao mesmo tempo uma betaina como pretendem Hardy e Calmels.

Estudemos os seus dous productos de decomposição principoes, isto é, a —*pilocarpidina* e a *jaborina*.

Pilocarpidina. — E' um dos alcaloides do jaborandi extrahido recentemente por Harnach, sob a fórma de uma substancia xaroposa, muito soluvel na agua, alterando-se pela distillação. Sua composição parece corresponder á fórmula C¹⁰ H¹⁴ Az² O², o que faria o homologo inferior da pilocarpina. Como esta ultima, a pilocarpidina é uma base monoacida, que possui a acção physiologica da nicotina.

A pilocarpina se decompõe facilmente, como já vimos, transformando-se em pilocarpidina ; esta existe, com aquella, nas mesmas relações que a dimethylglycocolla com a glycocolla trimethylada ou betaina da beterraba.

Preparação.—1º, prepara-se a pilocarpidina pela acção do acido nitrico ou chlorhydrico sobre a pilocarpina ; 2º, fazendo ferver a pilocarpina em solução chlorhydrica ; 3º, mantendo a 120º durante 12 horas o pilocarpato de bario ; 4º, fazendo ferver durante 48 horas a pilocarpina em solução aquosa que se decompõe parcialmente em trimethylamina e acido pyridino-lactico.

Os sães basicos de pilocarpidina são soluveis n'agua e no alcool a 90º, insolueis no alcool absoluto. A pilocarpidina combina-se com o acido chlorhydrico, formando um sal que crystallisa mal e perde (H²O) por dessecação ; fórma-se um corpo amorpho da fórmula C¹⁰ H¹² AZ² O² ao qual Harnack deu o nome de *Jaboridina* e cuja acção é semelhante á da atropina.

Jaborina.—A jaborina é um alcaloide isomero da pilocarpina ; fórma-se sempre que se evapora uma solução acida de pilocarpina ; ella a acompanha provavelmente nas folhas do jaborandi. Hardy e Calmels obtiveram-na do seguinte modo : tomaram 5 grammas de pilocarpina que seccaram durante 48 horas em uma temperatura de 50º, elevando depois bruscamente esta temperatura de 100 á 140º. Esta dupla precaução foi tomada para impedir o desdobramento da pilocarpina em pilocarpidina e alcool methylco. Observaram acima de 150º, um desprendimento de trimethylamina e continuaram a elevar a temperatura até 175º. Deixaram resfriar o residuo e trataram-no pela agua alcalinizada pela baryta e retiraram a jaborina pelo ether.

A jaborina é uma massa pardacenta, amorpha, insoluel n'agua ; é uma base muito forte, muito toxica e dotada de propriedades physiologicas analogas ás da atro-

pina. A acção dos ácidos e dos álcalis parece transformá-la em pilocarpina (Harnack).

A sua fórmula seria conforme Hardy e Calmels — $(C^{11} H^{16} Az^2 O^2)^2$.

Saes da pilocarpina.— A pilocarpina, base que é, combina-se com todos os ácidos formando saes; é assim que ella combina-se com o ácido azotico formando o azotato de pilocarpina— $C^{11} H^{16} Az^2 O^2, H Az O^2$ —sal cuja preparação já vimos quando tratamos do processo de Petit para a preparação da pilocarpina; apresenta-se sob a fórma de prismas rectangulares, achatados parallelamente a uma das faces lateraes; é anhydrido, dextrogyro, soluvel a $+ 15^\circ$ em 8 vezes seu peso d'agua, pouco soluvel no alcool absoluto frio, soluvel no alcool a 90° . Conforme o professor Soubeiran, 100 grammas de nitrato de pilocarpina contém 76 gr. 75 de pilocarpina.

O chlorhydrato dessa base— $C^{11} H^{16} Az^2 O^2, H Cl$ —poderia em rigor, diz o mesmo professor, ser preparado directamente por meio do jaborandi, pelo processo que serve á obtenção do nitrato.

Porém, em razão de sua grande solubilidade, é difficil purificá-lo por via de crystallisações repetidas.

Elle aconselha o processo seguinte:

Satura-se a pilocarpina pura por meio do ácido chlorhydrico addicionado de tres vezes seu volume de agua distillada. Evapora-se a solução sob uma campanola acima de um vaso contendo ácido sulfurico. Deste modo obtem-se o chlorhydrato de pilocarpina, sal crystallizado em longas agulhas grupadas ao redor de um centro commum. E' muito soluvel n'agua e deliquescente; 100 grammas deste sal contém 85 gr. 07 de pilocarpina (Soubeiran).

O chloroplatinato $(C^{11} H^{16} Az^2 O^2, H Cl)^2 Pt Cl^2$ é obtido por meio d'agua fervendo em crystaes finos tubulares e amarellos.

O chloraurato — $C^{11} H^{16} Az^2 O^3 H Cl, Au^3 Cl^3$ — é um sal crystallino amarello e perfeitamente soluvel n'agua ; o alcool a quente o dissolve deixando pelo resfriamento depositarem-se crystaes da fórmula acima.

Além destes sães temos ainda o phosphato de pilocarpina, que é soluvel n'agua, no alcool, melhor a quente que a frio, depositando pelo resfriamento em estado de palhetas brilhantes insolueis no ether, no chloroformio, na benzina e no sulfureto de carbono ; o acetato, soluvel n'agua, no alcool, no chloroformio, na benzina, no ether, insoluel no sulfureto de carbono ; o bromhydrato que é soluvel n'agua, no alcool, no chloroformio e insoluel no sulfureto de carbono ; estes sães foram estudados pelo chimico o Sr. Gerrard (*Journ. de Pharm. et Chim.*, 1884).

III

MODOS DE ADMINISTRAÇÃO E DOSES

A pilocarpina é administrada em estado de combinações.

Os seus sáes mais empregados são : o nitrato e o chlorhydrato.

A administração da pilocarpina é mais commoda que a do jaborandi, tendo apenas o inconveniente de ser o seu preço mais elevado.

Ella tem sobre esta planta a vantagem de poder ser empregada em injeções hypodermicas, sendo nesse caso seus effeitos mais promptos em sua manifestação, podendo-se tambem evitar-se mais facilmente os vomitos que são frequentes quando administrada a planta em infusão.

A administração da pilocarpina pela via gastrica será feita em poção.

Para injeções hypodermicas empregaremos soluções, que podem ser feitas em agua distillada ou em agua de louro-cereja, na seguinte proporção :

Agua distillada ou de louro-cereja.....	10 grams.
Chlorhydrato ou nitrato de pilocarpina..	20 centigrams.

A dóse geralmente empregada é de dous centigrammas ; basta, portanto, uma injeção sómente dessa solução feita por meio da seringa de Pravaz (de duas grammas) para obtermos uma abundante diaphorése.

Podemos elevar esta dóse até tres centigrammas sem o menor inconveniente ; excedel-a, porém, é expôrmo-nos a determinar perturbações graves no doente e um consideravel estado de prostração das forças.

Tem-se podido, comtudo, em certos casos elevar-se a dóse de pilocarpina a muitos centigrammas ; assim o Dr. Purjesz em um caso de envenenamento pela atropina conseguiu salvar o seu doente administrando-lhe em injeções hypodermicas e em um espaço de tempo relativamente pequeno,—dezeseis centigrammas de pilocarpina.

Em collyrio a pilocarpina é administrada sob a fórma de sães — nitrato e chlorhydrato. Uma gotta da solução a 2,5 por 100 é bastante para produzir myosis da pupilla ; ou cinco centigrammas de sal para vinte e cinco de agua — instillações.

A pilocarpina tambem tem sido administrada em clysteres ; esse modo de administração tem, segundo Dujardin—Beaumetz, a vantagem de produzir effeitos mais rapidos do que quando o medicamento é administrado pela via gastrica e de provocar menos frequentemente vomitos ; este methodo de applicação, porém, não tem prevalecido e pelo contrario tem cahido em desuso.

IV

ACÇÃO PHYSIOLOGICA

Com a descoberta da pilocarpina tornou-se mais limitado o uso do emprego do jaborandi, e assim devia ser, visto como os effeitos produzidos pela infusão das folhas da planta —de um lado— e os produzidos pelo seu alcaleoide —de outro lado— sendo completamente os mesmos, tem-se preferido o uso deste, não só por serem seus effeitos mais promptos em sua manifestação, como também de mais commoda administração.

Procuraremos descrever os phenomenos que seguem á administração do chlorhydrato de pilocarpina—e, segundo que se o administra pela via gastrica ou hypodermica, assim notam-se differenças que se referem á tolerancia ou intolerancia gastrica, á rapidez maior ou menor na apparição dos effeitos e á sua duração que póde ser ligeira ou prolongada.

Segundo, pois, que a absorpção é estomacal, isto é, lenta e successiva ou hypodermica e então rapida, observar-se-ha mais tarde ou mais cedo os primeiros symptomas.

Desses dous meios de administração do medicamento, o primeiro será preferido quando se tratar de doentes pusillanimes e que temerem a injeccção hypodermica. Passemos a estudar os phenomenos que seguem á injeccção hypodermica do chlorhydrato de pilocarpina, baseando-nos para isso nos estudos já feitos.

Quando se administra a um doente ou a um individuo no estado de saúde —um a dous centigrammas de chlorhydrato de pilocarpina— notam-se no fim de dous a tres minutos os phenomenos geraes seguintes : a pelle do rosto torna-se vermelha, as arterias temporaes batem com mais força e o individuo experimenta na bocca e na face uma sensação de calor especial acompanhada de salvação.

Muitas vezes, logo depois de começada a secreção salivar, o doente experimenta uma sensação de frio que annuncia a invasão do suor. Ao mesmo tempo a superficie cutanea apresenta um certo gráo de humidade ; a pelle do rosto torna-se humida, a vermelhidão da face augmenta-se e gottas de suor correm pela fronte, bochecha e temporas.

As conjunctivas do paciente tornam-se injectadas ; elle accusa um peso na fronte acompanhado ás vezes de ligeira cephalalgia, de zumbido dos ouvidos, de vertigens, de máo-estar e de perturbações da vista.

Quando a salvação e a sudação têm chegado a seu maximo de intensidade, outros phenomenos se observam para o lado do apparelho occular e da mucosa nasal. Ha lacrimejamento abundante que chega a correr pela face. As glandulas mucosas da bocca, da trachéa e dos bronchios entram em acção e no fim de alguns minutos depois da injectão todos esses effeitos tocam ao seu maximo de intensidade, cuja duração é de quinze a vinte minutos mais ou menos. Algumas vezes apparecem vomitos, ora no começo, ora no fim da acção do medicamento.

Terminados esses effeitos os individuos ficam abatidos, sentem necessidade de dormir ; ha uma notavel seccura da bocca e da garganta que muito incommoda a esses individuos e que constitue —segundo acreditamos— auxiliada pela notavel perda liquida havida durante os effeitos da pilocarpina, a causa da sêde que apresentam.

Phenomenos insolitos podem apparecer assim como os normaes podem não ser observados.

A pilocarpina determina o apparecimento de uma abundante salivação, sudacão, augmento das secreções bronchicas, hypercrineas nasal, occular, etc., etc.

Examinemos em particular cada uma dessas secreções.

SALIVAÇÃO

A salivação e a sudacão marcham á par. O individuo experimenta uma sensação de calor na bocca, coincidindo com um notavel estado de plenitude na região sub-maxillar. Nesse momento começa a salivação, isto é, um a dous minutos após a injeccão de pilocarpina a salivação começa a affluir á bocca; ás vezes o corrimento salivar é tão abundante que o individuo é obrigado a deitar-se de lado, afim de facilitar sua sahida.

A salivação começa geralmente antes da sudacão, attinge o seu maximo ao mesmo tempo que esta e começa a declinar com ella para terminar-se um pouco antes. A acção syalagoga da pilocarpina tem o seu maximo quinze a vinte minutos depois da injeccão e termina no fim de hora e meia a duas horas.

Esse estado de plenitude que se observa na região sub-maxillar, ás vezes accentúa-se de tal modo que chega a produzir tumefacções mais ou menos dolorosas dessas glandulas.

Quantidade. — A quantidade da saliva excretada sob a influencia da pilocarpina é muito variavel. Ella varia desde cem centimetros cubicos até mil a mil e cem, apresentando segundo M. Alb. Robin a média de quinhentos centimetros cubicos.

A não ser questão de dóses, as condições que influem sobre a quantidade da salivação parecem depender da constituição do individuo submettido á acção do alcaloide do jaborandi. Ordinariamente sua abundancia depende da

sudação; e o seu melhor effeito é obtido quando a sudação se manifesta com a mesma intensidade.

Em muitos casos, porém, esta relação não existe, podendo dar-se uma salivação abundante, sendo a sudação moderada e, ás vezes, tão passageira que observaremos a pelle humedecida por alguns minutos, tornando-se logo depois completamente secca.

Qualidades. — A saliva excretada é opalina, pouco espumosa, muito viscosa, e, collocada em um vaso proprio de vidro, deixa depositar um sedimento esbranquiçado, formado por cellulas epitheliaes; ella filtra lentamente e apresenta uma densidade variavel entre 10045 e 1006.

Depois de filtrada duas ou tres vezes ella perde a viscosidade que apresentava, tornando-se então muito clara e conservando em suspensão alguns dos elementos semelhantes a globulos brancos. No fim de algumas horas ella torna-se opaca; esta opalescencia augmenta pouco a pouco e um cremor brilhante se fórma na superficie do liquido enquanto um ligeiro deposito branco se fórma no fundo do vaso.

O cremor e o deposito são constituídos por carbonato de cal amorfo unido a uma materia de natureza organica e por numerosos vibriões que se desenvolvem rapidamente na saliva abandonada ao ar livre.

No principio e no fim da salivação a saliva torna azul o papel vermelho de tournesol. Ella contém em dissolução carbonatos de outras bases, sulphatos, phosphatos e chloruretos, em maior abundancia, unidos á sóda, á potassa e á cal, formando sáes. Os sulphatos e phosphatos existem em menor quantidade que os carbonatos e os chloruretos. Das numerosas analyses chimicas feitas por M. Alb. Robin resulta que a uréa augmenta-se sob a influencia da pilocarpina; assim em vez de 0^{gr},450 de uréa que contém a saliva normal por litro, o liquido sa-

livar conteria $0^{\text{gr}},717$. Bougarel (Ball et Hardy, soc. de biol., 1874) discorda desse resultado e acredita que a proporção da uréa da saliva diminue. Tem-se observado também a ptyalina e a presença do sulfocyanureto de potássio.

SUDAÇÃO

Começando —na maioria dos casos— pouco depois da salivacção, podendo coincidir com ella, manifesta-se a sudacção, que apresenta como phenomenos precursores : uma ligeira congestão da pelle, exagero dos batimentos das arterias temporaes e uma sensação de plenitude por todas as partes invadidas pelo suor ; o doente accusa um certo gráo de calor tensivo. Esses symptomas apparecem quasi sempre —em primeiro lugar— nas regiões mais vasculares, estendendo-se pouco depois por todo o corpo.

A sudacção começa quasi sempre pela face, outras vezes pelo peito, invadindo em seguida todas as outras partes do corpo. Ella é ás vezes tão consideravel que chega a molhar não só a roupa do paciente como a embeber consideravelmente os lençóes.

Isto é o que se observa ordinariamente ; o suor póde, no emtanto, faltar inteiramente ou reduzir-se a uma ligeira humidade.

E' variavel o tempo em que apparece o phenomeno da sudacção ; começa em geral entre o segundo e o quinto minuto, tem a sua maior actividade no decimo quinto, —termo médio,— periodo que dura trinta e cinco minutos. Depois a sudacção diminue para cessar completamente uma hora e meia após a injectção.

Quantidade.—Tem-se procurado avaliar a quantidade do suor excretado durante a acção da pilocarpina : dous processos conhecemos para esse fim :

O de M. Alb. Robin, que consiste em recolher o suor

que provém de uma parte do corpo, do membro superior por exemplo, envolvendo-o em um encerado; e, tomando por base essa quantidade, calcula-se approximadamente a porção do suor fornecido pela totalidade das glandulas sudoriparas.

O segundo processo, o seguido por Fubini e muitos outros experimentadores, consiste em pesar antes e depois o individuo submettido á acção do jaborandi ou seu alcaloide; a perda do peso do corpo diminuida do peso da saliva recolhida separadamente representa evidentemente a quantidade do suor produzido, se, durante esse tempo, não tiver havido vomito, micção ou defecação, ingestão de bebidas ou alimentos; enfim, se não tiver havido nem *ingesta* nem *excreta*.

M. Alb. Robin, procedendo pelo primeiro desses processos, chegou a avaliar em 300 ou 500 cc. a quantidade de suor excretado sob a influencia desse sudorifico, resultado que foi confirmado por Stumft, que diz tel-o verificado em quarenta e oito casos.

Estes dous processos, que estão sujeitos a causas de erro, não podem fornecer-nos um resultado rigoroso, se não approximado.

Qualidade.— A qualidade do suor, assim como os seus caracteres chimicos modificam-se; de acido que é no começo da sudação, elle tende a apresentar uma reacção mais ou menos francamente alcalina; é ligeiramente opalescente; contém cellulas epidermicas destacadas por influencia da sudação e certa quantidade de materia sebacea, cuja secreção torna-se mais abundante.

Resulta das analyses chimicas de Ball, Hardy e M. Alb. Robin que a quantidade de uréa e de chloruretos augmenta-se consideravelmente no suor dos *pilocarpinizados*, e de tal maneira que, em vez de 0^{gr},440 de uréa por litro (média normal segundo Favre), o suor contém nessas condições cerca de 2^{gr},69; quanto aos chloru-

retos, em vez de $2^{\text{gr}},473$ (média normal seguindo ainda as analyses de M. Favre), M. Alb. Robin achou $3^{\text{gr}},680$ como média em cinco analyses.

E' de acreditar-se que esse augmento na proporção da uréa do suor excretado durante a acção sudorifica da pilocarpina possa ter grande valor na therapeutica. Com effeito, se esta substancia tem o poder de augmentar a uréa do suor, se esse effeito é constante, não vemos ahi uma indicação positiva desse recurso therapeutico na uremia afim de desembaraçar o organismo do excesso de uréa que o entulha e o envenena?

A clinica parece ter realisado essa previsão e hoje vemos este medicamento aconselhado nos accidentes uremicos do mal de Bright; e, se elle não constitue um meio efficaz, é, entretanto, razoavelmente indicado como meio expoliativo, vindo compensar grandemente a funcção renal sériamente embaraçada pela molestia.

ACÇÃO Á DISTANCIA DA PILOCARPINA

Este facto curioso e interessante foi observado por M. Huber Lavrand, que o consigna em sua these.

Administrou a pilocarpina tres vezes a um seu doente, sendo duas vezes por meio de injeccões hypodermicas e uma pela via gastrica, notando que os effeitos da pilocarpina produziam-se algumas horas depois.

No dia 16 de Fevereiro ás tres horas da tarde, fez a primeira injeccão de $0^{\text{gr}},03$ de pilocarpina: effeitos sialagogos e sudorificos pouco pronunciados.

A's oito horas da noite, isto é, cinco horas depois, salivacão, sudacão e vomitos.

No dia seguinte fez ás duas horas da tarde a segunda injeccão de pilocarpina e obteve effeitos pouco intensos. Cinco horas, porém, mais tarde, ás sete horas, como antes, reappareceram os mesmos symptomas: sudacão, salivacão e vomitos.

No terceiro dia o doente não toma pilocarpina, e, entretanto, ás sete horas da tarde súa um pouco sem salivar. Emfim, no quarto dia elle ingere pela manhã 0^{gr},03 de pilocarpina, que em poucos instantes provocam a salivação, sudação e vomitos, que cessam completamente no fim de uma hora para reapparecer ás duas horas da tarde, inda mais intensos, mais abundantes que de manhã.

Depois da repetição da mesma ordem de phenomenos consecutivos á modos de administração differentes e em horas variaveis, não duvida M. Huber Lavrand em attribuir esses effeitos ao medicamento, chamando a attenção para facto tão curioso e que póde ser mais frequente que se não o suppõe.

SECREÇÃO LACTEA

A secreção lactea parece ser influenciada pela pilocarpina ; assim M. Alb. Robin refere um caso em que a administração do jaborandi foi seguida de secreção lactea em uma ama, cujo leite havia desaparecido em consequencia de uma erysipela ; em um outro caso, porém, o resultado foi nullo.

Sydney-Ringer e Gould, notando que a atropina fazia cessar a secreção lactea, lembraram-se de estudar sobre a glandula mamaria o antagonismo das duas substancias e observaram que a secreção lactea augmentava-se notavelmente sob a influencia da pilocarpina.

Peart recommenda esta substancia para activar a secreção lactea e isso sem o menor inconveniente para a criança. E' preciso, apesar dessas affirmações, guardarmos certa reserva, porque a experiencia não tem corroborado sempre esses resultados (Stumpf, Bull. de Th. 1883).

ACÇÃO SOBRE AS SECREÇÕES TRACHEO-BRONCHICAS

A secreção da mucosa tracheo-bronchica é de uma importancia secundaria e seu augmento é real ; de seu estudo póde resultar grande vantagem para a sua appli-

cação na therapeutica. Realmente nos individuos submetidos á acção do jaborandi ou de seu alcaloide, tem-se notado que, quando a salivação vai chegando ao seu maximo, elles experimentam na garganta uma especie de titillação que os obriga a tossir de tempos em tempos; depois de cada esforço expectoram escarros que, no estado normal, são griseos e pouco fluidos.

Emquanto dura a salivação o paciente escarra algumas vezes; com o declinar da salivação, porém, a secreção bronchica cessa. Se a pilocarpina não produz uma hypersecreção notavel da mucosa tracheo-bronchica, quando ella é a séde de um catarrho agudo ou chronico, não deixa de ser verdade que ella incontestavelmente facilita a eliminação dos escarros, tornando-os mais fluidos e portanto mais faciles de se destacarem; assim a tosse, secca no começo, torna-se gradualmente mais humida e as mucosidades, á principio adherentes, são em seguida expulsas com menos esforços.

Depois nota-se o mesmo que succede a outras secreções, uma seccura da garganta, que torna os movimentos de deglutição mais frequentes e difficeis. Nos casos de broncorrhéa póde-se vêr diminuir de uma maneira notavel a quantidade de mucosidade excretada durante um espaço de tempo dado. E' pois facil de conceber-se quaes as vantagens da pilocarpina nas affecções catarrhaes agudas ou chronicas da mucosa tracheo-bronchica.

ACÇÃO SOBRE A MUCOSA NASAL

A hypercrinia nasal, determinada pela pilocarpina, é mui inconstante, pouco notavel e não apresenta importancia.

Ella manifesta-se quando a sudação e a salivação começam a generalisar-se e augmenta-se consideravelmente com a hypercrinia lacrimal. O liquido que escôa pelas fóssas nasaes apresenta um aspecto e consistencia varia-

veis ; é claro, filamentoso e de uma reacção fortemente alcalina.

A hypercrinia nasal é devida a uma acção propria da pilocarpina sobre as glandulas da mucosa de Schneider, porque casos ha em que ella existe sem que haja, no emtanto, lacrimejamento. Não é acompanhada ou seguida de nenhum phenomeno digno de nota.

ACÇÃO SOBRE O APPARELHO CIRCULATORIO

No primeiro ou segundo minuto após a injecção da pilocarpina, começa a augmentar-se o numero das pulsações cardiacas, cujas modificações são promptamente reveladas pelo pulso, que torna-se mais rapido, mais cheio e mais forte, modificações essas de que o proprio doente tem consciencia pela percepção dos batimentos das arterias temporaes, pela sensação do calor e pela tensão que experimenta.

No maximo da sudação o pulso torna-se estacionario ou soffre pequenas oscillações de augmento e diminuição, começando a decrescer gradualmente com o declinar da sudação até chegar ao algarismo normal ou tornar-se mesmo mais lento.

Quanto á maior frequencia do pulso é essa uma questão de divergencia entre os autores : para Weber ella seria de cinco a dez pulsações ; para Pitois, seria de um terço ou mesmo de dois quintos sobre o numero das pulsações primitivas. Rosenkrantz e Lohrisch são de opinião que o pulso conserva immutavelmente sua frequencia inicial. A maioria dos auctores, porém, está de acôrdo que hajam modificações para o lado do pulso, que se traduzem por uma acceleração ligeira no começo da acção do medicamento, seguindo-se-lhe uma diminuição que é muito mais longa.

Em altas doses o pulso póde tornar-se muito accele-

rado e ao mesmo tempo de uma *pequenez* que faz temer uma especie de assystolia (Pitois).

Um facto interessante e que tem sido observado no curso da acção do medicamento é uma arhythmia mais ou menos notavel, em geral passageira (Petrina).

Taes são os caracteres que nos revela o pulso.

Os traçados sphygmographicos tomados por numerosos observadores mostram uma diminuição na tensão arterial. Assim, M. Alb. Robin, do exame de suas numerosas observações, conclúe: « No começo da hypercrinia sudoral, o augmento do numero das pulsações cardiacas, a altura maior e a apparencia rectilinea da linha de ascenção, a obliquidade e o dicrotismo da linha de descida parecem indicar uma diminuição da tensão vascular. »

E' da mesma opinião Riegel, de Berlin, para quem a tensão arterial diminue e a actividade cardiaca augmenta-se sob a influencia da pilocarpina.

As pesquisas sphygmographicas de Bardenhewer permittiram-lhe verificar um abaixamento notavel da tensão arterial alguns minutos depois da injeccção hypodermica, independente mesmo da diaphorése que não se havia manifestado.

Kohler e Soyka, com pequenas dóses de infusão em injeccção intra-venosa, verificaram uma acceleração momentanea do pulso e diminuição da pressão sanguinea, effeitos esses que tornam, segundo elles, permanentes com fortes dóses.

Para Gilet de Grandmont, como para M. Alb. Robin, o abaixamento da pressão sanguinea é um facto racional, porquanto « os vasos capillares da pelle dilatando-se, como testemunham a vermelhidão da pelle, a sudação e a sensação do calor,—a capacidade do systema circulatorio deve augmentar-se em proporções equivalentes á dillatação desses vasos. »

Notemos, á proposito dessa dilatação dos vasos, que os estudos ophtalmoscopicos de Scotti sobre o estado de

repleção dos vasos da retina parecem contrarios a essa theoria, visto como não pôde, segundo affirma, observar modificação alguma da circulação nessa parte.

Em resumo, o facto constante e dominante durante a acção do medicamento é o abaixamento da pressão vascular acompanhado muitas vezes de uma arhythmia mais ou menos notavel.

Convém notar que este ultimo phenomeno, que é raro quando o coração acha-se no estado normal, é, ao contrario, muito frequente nos casos de affecções cardiacas (molestia das valvulas, do endocardio e do musculo cardiaco), e constitue uma contra-indicação therapeutica desse medicamento, sobretudo no periodo de assystolia (Robin, Kohler e Soyka).

Para terminarmos a acção da pilocarpina sobre o apparelho circulatorio, acrescentaremos que o numero das pulsações nas affecções febrís, taes como o rheumatismo articular agudo, a pneumonia, segue variações analogas áquellas observadas nos estados não febrís, havendo sómente irregularidades mais notaveis nos algarismos.

ACÇÃO SOBRE A TEMPERATURA

Indagar que modificações pôde imprimir á temperatura um agente que causa uma tão grave perturbação ás funcções secretorias, e, em particular, á diaphorese é uma idéa que se nos apresenta logo ao espirito.

Os experimentadores que parecem estar mais ou menos de acôrdo quanto ás nuanças que apresenta o pulso, divergem consideravelmente quando dão os resultados obtidos sobre a marcha da temperatura nos differentes estados de saúde do organismo humano. Para uns, o primeiro effeito observado é uma elevação da temperatura, seguindo-se-lhe mais tarde um abaixamento mais ou menos pronunciado e persistente. Para outros, não existiria senão

um abaixamento variavel do estado thermico primitivo, finalmente para alguns medicos e em particlar Lohrisch não haveria nenhuma modificação na temperatura.

Resultados tão divergentes não podemos attribuir se não a condições especiaes de experimentação em que se collocava cada observador.

Estudemos as variações thermometricas, e, a exemplo de Alb. Robin, no estado normal e affecções apyreticas e nas affecções pyreticas.

Estado normal e affecções apyreticas. — A temperatura axillar, diz o Dr. Robin, eleva-se gradualmente até o momento em que a salivação se estabelece e a sudação começa a tornar-se geral; esta elevação é cerca de quatro decimos de gráo nos individuos fórtes. Quando a sudação chega ao seu maximo, a temperatura abaixa-se um pouco, sem comtudo chegar ao seu estado primitivo, o que attinge sómente quando as hypercrineas acalmam-se. Com o declinar dos effeitos provocados pelo medicamento, a temperatura desce abaixo do gráo inicial e não torna a este senão muitas horas depois da cessação completa dos phenomenos secretorios. Este abaixamento é proporcional á diaphorése e persiste um tempo mais ou menos longo, segundo que esta tem sido mais ou menos abundante.

No dia seguinte á administração desse medicamento não se observa nenhuma modificação para o lado da temperatura que apresenta-se em seu estado normal. Quando a dóse é fraca, essas diversas variações são muito menos accentuadas e o thermometro desce raramente abaixo do gráo de começo.

A elevação da temperatura no começo é constante todas as vezes que os effeitos sudorificos forem bem notaveis, porém ella será nulla ou de um decimo de gráo apenas quando a acção do jaborandi ou de seu alcaloide não manifestar-se.

Scotti diz que a temperatura axillar eleva-se de cinco

decimos de grão no principio da sudação, mantém-se nesse estado durante todo o tempo da diaphorése, para descer de um a dous grãos depois de terminada esta.

Para Dumas (These de Paris, 1875), a temperatura depois da injeção do jaborandi é sempre inferior á temperatura primitiva, na tarde ou no dia seguinte em que o medicamento tem sido administrado. Essa opinião sustentada por Dumas, quanto á modificação de temperatura, é verdadeira, visto como a diaphorése era muito pronunciada, devido isso a doses muito elevadas que empregava este auctor ; porém, com uma sudação moderada a temperatura apresenta modificações insignificantes de augmento ou diminuição, voltando rapidamente a seu estado inicial.

Em opposição aos observadores precedentes Sydney-Ringer e Gould dizem nunca ter observado uma elevação de temperatura inicial. Para elles a primeira modificação de temperatura era um abaixamento que nas crianças podia variar de seis decimos a dous grãos Fahrenheit, e no adulto de quatro a quatorze decimos.

Esses effeitos cessavam, segundo estes autores, entre uma e quatro horas.

Assim como se vê ha tantas opiniões quanto os autores.

Quando a diaphorése fôr abundante, nota-se constantemente uma elevação de um ou dous decimos de grão, raramente mais ; temperatura que se mantém durante o maximo da sudação para diminuir com a cessação desses effeitos physiologicos.

Resulta de tudo quanto temos dito, que a abundancia da diaphorése tem uma acção muito importante sobre a marcha da temperatura. Para Bardenhewer a sudação seria a unica causa do resfriamento ; opinião que não é sustentavel, visto como tem-se-o observado na ausencia da sudação.

Em resumo, nota-se : 1º, elevação nulla ou fraca durante alguns minutos que precedem a sudação ; 2º, abai-

xamento admittido quasi por todos os autores no declinar do suor, abaixamento proporcional por sua importancia e duração á diaphorese.

Temperatura nas molestias febrís. — O abaixamento de temperatura que produz a pilocarpina depois de uma abundante diopharese, fez com que alguns clinicos a empregassem nas diversas affecções febrís; porém a inconstancia desses effeitos que manifesta-se pela elevação da temperatura logo que cessa a acção deste medicamento, e os graves inconvenientes, que póde trazer uma therapeutica espoliadora, principalmente em certos estados febrís rebeldes, levam-nos a regeitar esse meio, tanto mais quanto dispomos de outros que, sem acarretar tão sérios prejuizos para o doente, são mais fieis em seu resultado, mais constantes em sua acção: a *antypirina*, a *antifibrina*, o *salycilato de sodio*, etc., etc.

Comtudo, nas grandes pyrexias acompanhadas de consideravel seccura da pelle, podemos aconselhar essa substancia, visto como póde trazer allivio ao doente; o seu emprego, porém, deverá ser feito com todo o discernimento.

APPARELHO DIGESTIVO

Se nos individuos fortes — em estado physiologico — os effeitos produzidos pelo jaborandi ou seu principio activo (salivação, sudação, lacrimejamento e algumas vezes expectoração bronchica, etc.), forem bastante pronunciados, não se verá apparecer nenhuma acção especial para o lado do tubo digestivo. Porém existe um grande numero de circumstancias que póde fazer desviar a acção do medicamento de seu typo o mais habitual, então, a sua acção manifestar-se-ha para o lado do tubo digestivo.

Robin estabelece como regra quasi absoluta o principio seguinte: « todas as vezes que os effeitos de hypersecreções determinados habitualmente pelo jaborandi faltarem

ou soffrerem uma diminuição notavel de sua intensidade geral e collectiva, sobrevirão para o lado do tubo digestivo phenomenos de compensação. »

Os phenomenos que revelam a acção da pilocarpina sobre o tubo digestivo são de duas ordens: uns quasi constantes, normaes; dependem dos effeitos geraes do medicamento, marcham com estes e são sua consequencia, são: a *sêde* viva que acompanha e segue a sudação e certas modificações do *appetite*, algumas vezes diminuido, outras exagerado.

Os outros são relativos, apparecem todas as vezes que a acção normal do medicamento é desviada por uma causa qualquer ou que certas precauções não forem tomadas durante a administração deste, são: os *vomitos* e a *diarrhéa*.

Sêde.— Geralmente depois de uma injeccão hypodermica de pilocarpina sobrevem uma sensação de calor, de tensão na bocca, devida á congestão das glandulas salivares; estabelece se em seguida uma salivação muito abundante; as glandulas do pharinge e dos bronchios participam commummente desta hypersecreção, assim como todas as glandulas da pelle que podem ser consideradas como sêde de perdas liquidas consideraveis.

Estes effeitos sendo bem estabelecidos, a sensação de calor diminue notavelmente dando lugar a uma sêde tanto maior, quanto mais consideraveis forem as perdas salivares e sudoraes.

A relação de causa e effeito é evidente: o individuo tem sêde, não por uma acção especial do medicamento,—porém sim porque — em um tempo relativamente pequeno, elle perde grande quantidade d'agua.

Uma vez terminada a sudação, a sêde ainda subsiste por algum tempo, mesmo que a quantidade d'agua perdida seja recuperada pelas bebidas: sua causa julgamol-a encontrar na seccura da bocca e do pharinge.

E' de necessidade recommendar-se aos doentes não beber agua enquanto estiverem sob a acção do jaborandi, visto como a experiencia tem demonstrado produzir-se nessas condições vomitos e algumas vezes colicas. Se as exigencias do doente forem imperiosas, devemos attendel-o e nesse caso aconselharemos bebidas quentes e aromaticas que não têm o mesmo inconveniente, comtanto que sejam tomadas em dóses moderadas.

Appetite. — Durante a acção do medicamento a sensação de fome desaparece, porém uma vez os phenomenos physiologicos terminados, o appetite reapparece, podendo tornar-se mesmo muitas vezes exagerado; a digestão que se segue faz-se perfeitamente. Quando a sudação tem sido muito consideravel, a fome desaparece durante muitas horas e nesse caso póde sobrevir um estado de fraqueza e prostração bastante intensos.

Vomito. — Os vomitos e as nauseas, que eram muito frequentes quando se administrava a infusão das folhas ou da casca do jaborandi, hoje, com o emprego de seu principio activo, não existem ou pelo menos são muito raros, sobretudo quando se o administra pela via hypodermica; a razão desse facto é que no segundo caso evita-se sobrecarregar o estomago de todos os principios inertes que acompanha a ingestão do jaborandi.

Em these geral, não ha perturbação das vias digestivas quando se administra a pilocarpina na dóse de dous centigrammas, quer pela via gastrica, quer pela via hypodermica.

As excepções a esta regra podem ser devidas a circumstancias que passaremos a estudar.

INFLUENCIA DA DÓSE. — Si com dous a tres centigrammas (maximo) de pilocarpina observam-se os effeitos geraes desta substancia sem acção alguma especial, o mesmo não acontece com dóses mais elevadas que produzem

vômitos e náuseas mais ou menos frequentes e rebeldes, prostração das forças e diarrhéa de que mais adiante fallaremos.

INFLUENCIA DA HORA DA DIGESTÃO. — Devemos administrar o medicamento ao doente pelo menos tres horas depois de sua refeição, porque sem esta precaução os vômitos apparecerão indubitavelmente. Quando estes apparecerem, manifestam-se ordinariamente nos primeiros instantes que seguem á ingestão do medicamento e são compostos de substancias ingeridas algum tempo antes, mais ou menos modificadas pelo trabalho da digestão e misturadas a productos de secreção do estomago e do figado.

INFLUENCIA DA SALIVA DEGLUTIDA. — E' de necessidade recommendarmos ao doente não deglutir a saliva, visto como manifestam-se, no curso da salivação, no fim de quinze a vinte minutos vômitos e náuseas que, pela coloração, viscosidade, consistencia e reacção francamente alcalina das materias expulsas, outra cousa não é senão a saliva, considerada pelos autores como causa.

INFLUENCIA DA HYPERCRINEA GASTRO-INTESTINAL. — Si os vômitos apparecem no fim da acção hypercrinica, são em geral constituídos pela expulsão de um liquido incolor e fortemente acido que lembra o succo gastrico, ou então por um liquido claro, bilioso e alcalino. Nessas condições a salivação e a sudacão são menos notaveis, a pelle torna-se fria e o doente sente calefrios.

Resulta das experiencias de Robin, Cornil, Boche-fontaine, Galipe e Vulpian e do exame necroscopico feito nos animaes, que a membrana mucosa do estomago e do intestino apresentava-se muito vermelha, coberta de muco fluido e sanguinolento, encerrando uma quantidade extremamente consideravel de cellulas epitheliaes e globulos de sangue.

Diarrhéa. — No começo da transpiração os doentes sentem muitas vezes necessidade de ir á banca, outras

vezes, depois da sudação, têm uma ou duas evacuações molles e algumas vezes liquidas, voltando tudo depois ao estado normal. Quando, porém, ha um desvio dos effeitos physiologicos, quando as doses do medicamento forem muito elevadas, ao lado dos vomitos, veremos apparecer uma diarrhéa abundante, precedida ás mais das vezes de colicas. Esta diarrhéa dura pouco tempo, é complementar e cessa com os vomitos, com a diminuição dos effeitos desse medicamento, o que tem lugar no fim de algumas horas.

..

O jaborandi e seu alcaloide excitam as secreções do figado, do pancreas, do estomago, do intestino e dos rins? Vulpian respondeu experimentalmente a essas differentes questões e de suas experiencias feitas em cães resulta que a bile e o liquido pancreatico escôam em maior abundancia; a bilis conserva seus caracteres physiologicos, assim como o succo pancreatico que emulsiona as gorduras e transforma a albumina em peptona assimilavel. Essa propriedade que goza a pilocarpina de activar a secreção hepatica levou o professor Vulpian a consider-a como um agente cholagogo e como tal de razoavel indicação nos casos de colica hepatica para favorecer a expulsão do calculo *engastado* no canal hepatico ou no canal choledoco. O mesmo auctor accrescenta igualmente que talvez a pilocarpina seja util em certas dyspepsias caracterisadas sobretudo pela difficuldade e lentidão da digestão dos alimentos graxos ou feculentos, pois que favorece o corrimento do succo pancreatico tão necessario á transformação chimica desses alimentos. Quanto á secreção gastrica, ella não parece ser influenciada pelo jaborandi ou pelo seu principio activo. Si, com effeito, injecta-se pilocarpina em um animal cuja mucosa do estomago é previamente posta a descoberto, não se percebe nenhuma modificação apreciavel da secreção gastrica.

Vejamos agora as modificações que passam para o lado da secreção urinaria.

ACÇÃO SOBRE O APPARELHO URINARIO

Os effeitos da pilocarpina sobre as vias urinarias na grande maioria dos casos não se exercem no homem de uma maneira apreciavel, e os phenomenos que se observam ás vezes, devem ser considerados antes como accidentes do que como effeitos normaes.

Em nove casos observados pelo Dr. Robin os doentes sentiram uma necessidade de urinar urgente; em cinco destes nove casos os doentes experimentaram, além dessa necessidade urgente de urinar, no momento da micção, uma sensação dolorosa no canal da urethra; nos outros quatro casos nada observou de notavel.

Algumas vezes os doentes sentem uma dôr na região do pubis, dôr que desaparece com a emissão de algumas gottas de urina. Quando esta necessidade não é acompanhada de dôr, ella é violenta e os doentes devem satisfazê-la immediatamente; ella pôde apparecer no começo, no maximo de intensidade ou na declinação da sudacção, desaparecendo com os effeitos da pilocarpina.

Quantidade. — A quantidade da urina varia conforme o medicamento é administrado em uma só dóse ou em doses fraccionadas, segundo as affecções são ou não febris. Nas affecções não febris, taes como o mal de Brighth, alcoolismo, rheumatismo muscular e intoxicação saturnina e no estado physiologico, em uma só dóse, em dezoito casos observados pelo Dr. Alb. Robin, sua quantidade diminuiu de 300 a 400 c. c., termo médio.

Esta diminuição está na razão directa da sudacção, e tanto isso é verdade que nos cães que geralmente não transpiram, a diurese é um facto constante; ao passo que nos cavallo, que transpiram excessivamente com o

jaborandi, a diurése é rarissima. O Dr. Neis empregando o jaborandi contra o *beriberi*, molestia na qual é muito difficil obter-se sudação, observou que ordinariamente a administração do medicamento era seguida de diurése.

Segundo tem-se observado a secreção urinaria diminue no dia da administração do medicamento e augmenta no dia seguinte. Em quinze casos de affecções febris, rheumatismo articular agudo e pneumonia, a quantidade de urina diminuiu dez vezes no dia da administração do jaborandi, augmentou quatro vezes e ficou estacionaria uma vez. No dia seguinte a quantidade de urina augmentou nove vezes sobre o algarismo do começo, diminuiu seis e ficou estacionaria uma unica vez.

Administrada em pequenas doses a pilocarpina produz effeitos evidentemente diureticos; foi pelo menos o que observou o Dr. Alb. Robin em quatro casos em que esse modo de applicação foi feita, sendo um de febre typhoide, um de pneumonia aguda e dous de mal de Bright. O augmento variou entre 300 e 600 c. c.

Qualidades. — Segundo Ball e Hardy a analyse chimica da urina eliminada durante a acção da pilocarpina revela os caracteres da urina normal, havendo sómente diminuição da quantidade de uréa. O Dr. Alb. Robin fez as analyses chimicas nas affecções febris e não febris, em ambas antes, durante e depois da acção do jaborandi. De seu estudo resulta que nas affecções não febris ha uma diminuição durante a acção do medicamento de 2^{gr},48, se a sudação tem sido consideravel; no caso contrario, isto é, se ha uma pequena sudação, a diminuição é de 2^{gr},37. A diminuição da quantidade de uréa e da urina está na razão directa dos effeitos sudorificos e sialagogos do jaborandi.

Nas affecções febris a quantidade de uréa foi dosada por Alb. Robin em onze casos de rheumatismo articular agudo; durante a sudação a uréa diminuiu nove vezes

e augmentou tres. A média geral para a diminuição foi de 5^{gr},42. M. Alb. Robin fez o estudo comparativo da uréa excretada nas vinte e quatro horas durante a acção minima, média e maxima do jaborandi com a quantidade de uréa eliminada pelas hypercrineas sudoral e salivar; dessa comparação resultou que a diminuição da uréa na urina é real e que essa diminuição é devida naturalmente á moderação das combustões intra-organicas.

Densidade. — A elevação da cifra da densidade é sensivelmente proporcional ao abaixamento da cifra urinaria, porque resulta das analyses feitas, que ha compensação entre a somma das materias solidas da saliva, de um lado, e o total dos principios solidos da urina, do outro.

A pilocarpina, finalmente, diminue tanto nas affecções febrís como não febrís a quantidade do acido urico e chloruretos contidos nas urinas.

ACÇÃO SOBRE O APPARELHO OCCULAR

As modificações observadas no aparelho occular são de duas especies : umas assestam-se sobre a pupilla, outras sobre os phenomenos de accommodação ou mesmo da visão. As primeiras assignaladas pela primeira vez por Galippe e Bochefontaine, na França, estudadas mais particularmente na Inglaterra por Sydney-Ringer e Gould, são de natureza bastante variavel, segundo que o medicamento tem sido administrado internamente ou applicado topicamente sobre o globo occular.

No primeiro caso, ora observa-se, e é o mais geral, uma diminuição muito pronunciada da abertura pupillar (myosis), que não é bem sensivel senão no fim da transpiração; ora, raramente segundo Pitois, a iris não soffre nenhuma modificação; ora finalmente ha, porém sómente no começo dos effeitos do medicamento, uma dilatação do

orifício (mydriase), que não é permanente e que termina por uma myosis manifesta no declinar da acção medicamentosa.

Essa mydriase não é o resultado de uma acção propria da pilocarpina sobre a iris ou sobre as extremidades das fibras nervosas que ahí se distribuem, e sim resulta, como pensam Vulpian e outros, da excitação das extremidades intra-abdominaes do grande sympathico. Si, com effeito, os nervos vago-sympathicos forem seccionados no pescoço, as injeccões intra-venosas do jaborandi não dão mais lugar á mydriase (Vulpian).

Si no lugar de administrar internamente a pilocarpina, instilla-se no globo ocular algumas gottas de uma solução de extracto de jaborandi na glicerina ou uma solução do nitrato dessa base—observa-se, segundo Albertoni, um espasmo da accommodation e uma myosis, ás vezes tão intensa, que o orifício pupillar fica reduzido a um ponto. No homem, uma a duas horas depois da instillação de algumas gottas de uma solução a 1 por 100, a myosis desaparece e dá lugar á uma mydriase que póde durar de duas a sessenta horas, segundo a dóse de pilocarpina empregada. A applicação da pilocarpina sobre a pupilla vai além desse effeito; assim Martindale observou em si proprio um enfraquecimento do poder de accommodation dos olhos ás diversas distancias, consecutivo á ingestão da infusão de jaborandi. Tweedy e Bardenhewer notaram que os limites da visão distincta tornam-se reduzidos sob a acção da infusão do jaborandi, isto é, haveria uma myopia devida a um augmento da tensão intra-ocular. A myosis apparece em geral vinte minutos depois da administração da pilocarpina. Como actúa a pilocarpina para produzir a myosis? O espasmo da accommodation que existe com a myosis prova, segundo Albertoni, que a pilocarpina actúa excitando as terminações do motor ocular commum. E' tambem a opinião sustentada por Harnack e Meyer.

ACÇÃO SOBRE O UTERO

Na mulher — em suas condições normaes — a pilocarpina não parece ter acção alguma especial para o lado do utero ; a menstruação não é modificada, faz-se na época normal e o corrimento sanguineo conserva sua abundancia ordinaria.

Si como acabamos de dizer o utero vasio não participa da acção deste medicamento, o mesmo não se dá com o utero gravido. Assim, Masmann, de S. Petersbourg, administrando a pilocarpina a uma mulher hydropica e pejada, observou o parto prematuro.

Schauta, de Vienna, publicou um outro caso de parto prematuro obtido com a intervenção da pilocarpina.

Felsenreich, Prochowich e Kleinwackter dizem ter obtido bom resultado em casos de atonia, excitando a contractilidade uterina para apressar o parto em uma eclamptica e em uma mulher sã. Em opposição a esse facto vêm as observações de Velponer e as de Parisi, em pequeno numero, quatro do primeiro e uma do segundo, e que são completamente infirmativas.

Os primeiros successos obtidos com a pilocarpina foram notados em mulheres edemaciadas, hydropicas, casos em que, segundo Rager e Cazeau, o aborto é frequente.

Si, como resulta das experiencias de Hyernaux e Chantreuil, a pilocarpina não tem acção alguma sobre a prenhez antes do termo, apesar dos effeitos physiologicos muito pronunciados do medicamento, o mesmo não succede quando a prenhez está a termo ou quando a mulher acha-se em trabalho de parto ; no primeiro caso a pilocarpina parece actuar sobre o utero, cujas contracções se manifestam ; no segundo, ella torna as contracções mais frequentes se eram raras.

Esses phenomenos, que são mais ou menos constantes, duram algum tempo, para cessar rapidamente depois.

Na seguinte observação de Saenger encontra-se um exemplo da influencia que a pilocarpina exerce sobre o utero e o antagonismo desta com a atropina sobre o mesmo orgão : « uma injeccção de dous centigrammos de pilocarpina provoca contracções no fim de cinco minutos em uma parturiente á termo e cujo trabalho não se tinha ainda manifestado. Nova injeccção de dous centigrammas no fim de dezeseis horas ; as contracções, que haviam diminuido de frequencia, succedem-se com certa intensidade ao mesmo tempo que produzem-se os effeitos ordinarios do medicamento. As contracções uterinas, a salivacção e a sudacção param completamente com uma injeccção de dous milligrammas de atropina, e isto durante tres horas. No fim de cinco horas, nova injeccção de dous centigrammas de pilocarpina, que não produzem senão effeitos insignificantes, apenas algumas contracções. »

Experiencias feitas em animaes têm demonstrado que em um certo numero de casos, as injeccções hypodermicas de pilocarpina dão um resultado negativo, não podendo provocar contracções uterinas : porém, na maioria dos casos, a pilocarpina excita a contractilidade uterina, quando a gestacção tem chegado a seu termo ou torna mais frequente essas contracções durante o trabalho.

Notemos que a accção do medicamento esgota-se rapidamente, sendo necessaria uma nova dóse para reproduzir os mesmos effeitos.

Em synthese, a pilocarpina excita a contractilidade uterina na prenhez á termo ou durante o trabalho, porém não consegue jámais provocar o parto prematuro.

ACÇÃO SOBRE O SYSTEMA PILLOSO

Alguns casos interessantes e curiosos existem consignados na sciencia sobre as modificações que, sob a influencia da pilocarpina, apresentam os pellos. E' assim que Sydney — Ringer e Bury (na Inglaterra), Prentiss,

Schmitz (de Berlim), Coppez (de Bruxellas), André (de Fleurus), etc., obtiveram resultado notavel no tratamento de alopecia. (*)

M. André cita o caso de uma mulher de trinta e tres annos de idade absolutamente calva de todas as partes que, com injeções de pilocarpina (1 centigramma de cada vez), vio crescer os cabellos, os pellos das axillas, do pubis, dos supercilios, etc., com quinze dias de tratamento.

M. Coppez diz ter observado com tres injeções os cabellos passarem pelas seguintes transformações : de louro claro a castanho, e de castanho a preto. M. Prentiss cita um caso analogo (Bull. de Th., t. Cl. pag. 139—1881), assim como C. Schmitz, que observou dous exemplos igualmente notaveis, um referindo-se a um homem operado de cataracta e outro a um doente victima de descollamento da retina.

Não acreditamos que esse effeito seja devido a uma acção curativa especial do medicamento sobre os pellos e sim que elle actue de um modo indirecto, activando a circulação da papilla do folliculo pilloso e portanto favorecendo a chegada dos materiaes nutritivos de que carecem os pellos para seu desenvolvimento, seu crescimento.

E' uma opinião que aventamos para interpretação desse effeito da pilocarpina, acreditando comtudo que ella não esteja ao abrigo de objecções.

ACÇÃO SOBRE O SANGUE

Conforme Gilet de Grandmont haveria um augmento dos globulos do sangue sob a acção da pilocarpina, cerca de 700.000 por millimetro cubico. Esse augmento seria

(*) Cit. por Dujordin-Beaumetz—(Dic. de Th. e mat. med.)

passageiro, não se podendo reconhecê-lo no dia seguinte á administração desse medicamento.

Guerard, alumno de Spilhman, diz ter verificado o mesmo phenomeno em dous doentes: os globulos subiam de 4,192.000 e 4,216.000 á 4,495.000 e 4,688.000 tres horas após a injeccção de pilocarpina (Spilhman, Arch. gen. de med., sept. 1879).

Esse resultado explica-se, attendendo-se a espoliações aquosas que soffre o sangue sob a influencia da pilocarpina: elle perde agua e se concentra.

ANTAGONISMO ENTRE A PILOCARPINA E A ATROPINA

As hypersecreções glandulares determinadas pela muscarina, principio activo da amanita muscaria, que são consideravelmente modificadas com a intervenção da atropina, foram o phenomeno que, vivamente interessando os observadores, os conduzio a estudar as suas propriedades antagonicas, propriedades que foram perfeitamente verificadas por Schmiedeberg e Koppe.

Estes dous illustres experimentadores, com effeito, depois de haverem demonstrado a parada do coração em diastole com a administração da muscarina, provaram que esses effeitos toxicos produzidos por esta substancia eram promptamente annullados, quando se injectava no sangue pequenissimas doses de atropina.

Os factos publicados por Schmiedeberg e Koppe foram confirmados pouco tempo depois por M. Prevost de Genebra, e por muitos outros physiologistas, entre elles Vulpian, que, baseando-se nessas propriedades antagonicas da muscarina com a atropina e na analogia de acção que existe entre ella e a pilocarpina, demonstrou experimentalmente que esse antagonismo existe tambem entre a pilocarpina e a atropina. Assim, em um cão curarisado e submettido á respiração artificial, adaptou aos canaes

de Wharton e de Stenon dous pequenos tubos metallicos. Feita na veia femural para o coração uma injeção de uma infusão de jaborandi, 2 grammas de folhas para 30 grammas d'agua, (*) a saliva começou a correr abundantemente pelos tubos collocados nos canaes salivares. Foi então que o professor Vulpian injectou pela mesma veia 0gr,02 de sulfato de atropina dissolvidos em 5 grammas d'agua, vendo diminuir immediatamente o corrimento salivar, que parou completamente no fim de alguns segundos.

Este antagonismo entre a pilocarpina e atropina existe tanto para a secreção salivar como para a sudoral e o facto seguinte, referido pelo professor Vulpian, vem provar-o :

« Um doente, á seus cuidados, no Hospital da Pitié, havia tomado duas pilulas de sulfato de atropina de 1/2 milligramma cada uma, com um quarto de hora de intervallo ; vinte minutos depois de ter tomado a segunda, bebeu uma infusão de jaborandi, cujos effeitos começaram a manifestar-se, porém cessaram completamente no fim de muito curto espaço de tempo. »

Na mesma época Sydney-Ringer e Gould, na Inglaterra, observaram um caso analogo, isto é, em tres doentes aos quaes haviam administrado uma infusão aquosa de jaborandi, notaram que a salivação e a transpiração, que eram bastante consideraveis, diminuíram no fim de cinco minutos, cessando completamente dez a doze minutos depois de uma injeção hypodermica de 1/2 milligramma de sulfato de atropina.

A verificação desse antagonismo entre o jaborandi e a atropina suggerio a Sydney-Ringer e Gould um ensaio cujo resultado foi interessante.— Sabendo que a atropina pára a secreção do leite, procuraram activar-a administrando

(*) Si, em vez da infusão do jaborandi, faz-se uso da solução de um sal de pilocarpina em injeção intra-venosa ou hypodermica, observar-se-ha o mesmo facto (Vulpian).

o jaborandi ás amas, e, como previam, observaram uma exageração temporaria desta secreção.

M. Alb. Robin cita dous casos em que administrou o jaborandi com o fim de activar a secreção lactea; em um observou esse effeito, que foi nullo em outro.

Depois desta descoberta muitos experimentadores procuraram verificar em animaes o antagonismo entre a pilocarpina e atropina, antagonismo esse que, segundo o professor Vulpian, vai além dos dous principiaes effeitos dessas substancias — a salivação e sudação; — segundo as suas minuciosas experiencias — a atropina paralysa tambem a acção que o jaborandi exerce sobre o coração, o pancreas, a iris e o figado.

CORAÇÃO. — Em suas experiencias, principalmente sobre rãs, este experimentador demonstrou que o coração — completamente parado por influencia do extracto aquoso do jaborandi — retomava seus movimentos rhythmicos logo que se exercia sobre o animal a acção da atropina, quer collocada directamente sobre o coração, quer em injeções hypodermicas.

Ignoramos o mechanismo intimo dessas perturbações cardiacas. Haverá excitação dos nervos moderadores, ou, ao contrario, paralysia dos filetes do sympathico?

E' uma questão que — confessamos — não sabemos resolver.

IRIS. — Em injeções intra-venosas o jaborandi produz mydriase (Bochefontaine Gallipe); — esse effeito, porém, não é o resultado de uma acção propria do jaborandi sobre a iris ou sobre as fibras nervosas que ahi se distribuem, e sim resulta, como pretende o professor Vulpian — da excitação das extremidades intra-abdominaes do grande sympathico.

Em collyrio, ao contrario, e em injeções hypodermicas, a pilocarpina determina nos mamiferos uma myosis consideravel como a fava de Calabar, isto é, effeito con-

trario ao da atropina. A myosis, determinada pela applicação de uma pequena quantidade de extracto de jaborandi sobre o globo occular, cessa quando se lhe applica algumas gottas de sulphato de atropina.

O antagonismo entre a atropina e a pilocarpina existe, pois, tambem para os effeitos pupillares.

O professor Vulpian acredita que as fibras iridianas do grande sympathico tendem a impedir os filetes do motor occular commum de desenvolver toda a sua actividade e que a pilocarpina teria effeito de paralyzar esta acção moderadora, tanto aqui como no coração.

SOBRE OS MOVIMENTOS DO ESTOMAGO E DOS INTESTINOS.— Resulta dos estudos de Mr. Morat (Lyon med., Julho, 1882) que o estomago, por influencia da pilocarpina, começa a mover-se em contracções tetanicas. Ainda nessas condições se revelam as propriedades antagonicas entre a pilocarpina e a atropina, que, sendo administrada, faz sustar as contracções produzidas por aquella. Essa propriedade tetanica da pilocarpina, com a paralyzadora da atropina, tanto se manifestam no estomago como nos intestinos, segundo os trabalhos de Spilmann.

Estas duas substancias actuam, pois, sobre as glandulas salivares e sudoriparas, sobre o coração, a iris e o tubo gastro-intestinal, isto é, sobre todos os nervos da vida vegetativa de um modo quasi exclusivo a ponto de poder chamal-as o veneno do sympathico. (Morat).

Esses factos physiologicos não têm, como muito bem diz Huber, um simples interesse de curiosidade; elles explicam a efficacia da pilocarpina na incontinencia da urina e a atropina no esophagismo (Girard, Bull. de ther., tom. XCVIII-1880).

Ortille, de Lille, diz ter combatido com a pilocarpina certas fórmas de vomito, sobretudo os que sobrevêm á administração da morphina (Bull. de ther., tom. XCII).

FUNCCÃO GLYCOGENICA. — Continuando suas pesquisas

sobre o antagonismo da pilocarpina e da atropina no dominio do vago-sympathico, o Sr. Morat concluiu de suas experiencias em animaes que a pilocarpina imprime a funcção glycogenica modificações que são reveladas por um augmento temporario de glycose no sangue. Nesse terreno ainda se revela o antagonismo da pilocarpina com a atropina, que diminue a proporção de glycose.

RESUMO DA ACÇÃO PHYSIOLOGICA

Logo após a injeccção da pilocarpina a pelle torna-se vermelha, o doente accusa uma sensação de calor e, ás vezes, vertigens e zumbidos do ouvido; mais tarde apparecem a siallorrhéa, a diaphorese e as hypercrineas secundarias; lacrimal, nasal, bronchica e mui frequentemente tenesmo vesical.

O pulso torna-se, no primeiro momento que segue a injeccção de pilocarpina, mais rapido, amplo e irregular; a essa primeira phase succede uma retardação e enfraquecimento notavel do pulso, que torna-se filiforme e quasi imperceptivel no fim de 1 a 1 $\frac{1}{2}$ hora. Esta irregularidade póde, nos casos de affecções cardiacas, ir até a assystolia.

A temperatura eleva-se de 2 a 3 decimos no principio da acção medicamentosa, descendo depois de alguns decimos até 1 ou 1 $\frac{1}{2}$ gráo.

O appetite que é nullo durante a sudacção reaparece e muitas vezes mesmo chega a augmentar-se depois dos effeitos cessados.

Sobre o globo occular temos, além da hypercrinea lacrimal, uma acção myotica e um espasmo da accommodação; qualquer que seja o modo de administração do medicamento só ha variação na intensidade. Emfim citaremos o antagonismo da pilocarpina e da atropina sobre

as glandulas salivares e sudoriparas, sobre o coração, a iris, o estomago e os intestinos e finalmente sobre a funcção glycogenica.

MECANISMO DA ACÇÃO PHYSIOLOGICA DA PILOCARPINA

Duas theorias conhecemos para a explicação do mecanismo da acção physiologica do jaborandi ou da pilocarpina « a de Gubler e a do professor Vulpian. »

Segundo Gubler a funcção das glandulas salivares e sudoriparas é exaltada pela excitação que o principio activo do jaborandi produz em sua passagem através das cellulas secretoras dessas glandulas. Esta excitação produziria, como phenomeno connexo, uma irritação peripherica dos nervos centripetos que se distribuem no tecido glandular; esta ultima irritação, actuando por via reflexa, determinaria a dilatação dos vasos glandulares, e por conseguinte, um affluxo mais consideravel de sangue; este affluxo sanguineo fornecendo materiaes mais abundantes ao trabalho secretorio da glandula favoreceria por sua vez a hypersecreção salivar.

Indubitavelmente, accrescenta o professor Vulpian, esta theoria é scientificamente concebida, e, considerada em si, ella satisfaz; porém, partindo das experiencias de Heidenheim, e baseando-se nos resultados obtidos em repetidas experiencias deduzidas com todo o rigor scientifico de seu genio eminentemente experimentador, elle recusa a hypothese de Gubler e acredita que a pilocarpina actúa sobre o trabalho secretorio da glandula de uma maneira indirecta, por intermedio do systema nervoso.

Levando mais longe as suas indagações scientificas, procurou precisar o ponto sobre que actúa a pilocarpina, chegando á demonstrar que ella produz a salivação pela excitação das extremidades terminaes ou periphericas dos

nervos propriamente excito-secretores, nos pontos em que ellas se relacionam com as cellulas glandulares.

Por analogia de acção explica o professor Vulpian o mecanismo da pilocarpina sobre as glandulas sudoraeas e todas as outras glandulas da economia.

O affluxo sanguineo, que tem lugar nesses orgãos — no momento do erethismo functional — não é senão uma condição adjuvante.

ACÇÃO TOXICA DA PILOCARPINA

Antes de abordarmos o estudo das applicações therapeuticas da pilocarpina, devemos conhecer em que dóse esta substancia produz seus effeitos physiologicos normaes e em que dóse ella é toxica.

Se, com effeito, póde-se obter todos os effeitos desejaveis em therapeutica com um a dous centigrammas de nitrato ou chlorhydrato de pilocarpina em injeccão subcutanea, será imprudente exceder estas dóses; porque elevando-as expôr-nos-hemos a provocar accidentes gastro-intestinaes e perturbações cardiacas, o que devemos procurar evitar sempre.

Pitois e um de seus amigos (Pitois, These de Paris, 1879) não puderam supportar mais de quatro a cinco centigrammas de nitrato de pilocarpina. Sob a acção desta dóse, o máo estar é muitas vezes extremo: ha sensação de distensão do cerebro, estado nauseoso e vomitos, fraqueza consideravel, respiração entre-cortada, pulso muito rapido e quasi imperceptivel, vista turva, calefrios, estado de torpôr, somno pesado, preguiça physica e intellectual durante dous dias.

Aos phenomenos precedentes emfim, devemos accrescentar colicas muito dolorosas, tenesmos rectaes muitas vezes intoleraveis e a diarrhéa.

O Dr. Del Toro (*La chronica oftalmologica*, 1882),

observou e refere dous casos de envenenamento analogo; elle assim se exprime a esse respeito: « a intoxicação pela pilocarpina apresenta os seguintes symptomas: mudança de physionomia que toma o aspecto cadaverico, contracção pupillar exagerada, pallidez de toda a pelle, suor frio, ptyalismo muito abundante e lipothymias frequentes;— a intoxicação manifesta-se rapidamente; o vinho generoso ou o alcool e o acetato de ammonea parecem meios heróes nessas condições. »

O Dr. Del Toro esquece-se — como se vê — da atropina — o contra-veneno indicado pelo antagonismo das duas substancias; é um recurso que não se deverá desprezar.

As lesões anatomo-pathologicas que se encontram pela necropsia de animaes mortos envenenados pela pilocarpina, revelam todas uma violenta congestão visceral. O estomago e os intestinos apresentam-se cheios de liquido sanguinolento; a mucosa dessas visceras é extremamente hyperemiada; notam-se ahi pontos ecchymoticos; o figado, os rins, o pulmão e o baço apresentam-se igualmente congestionados.

Em um cão morto pelo nitrato de pilarcapina, o professor Vulpian encontrou no coração ecchymoses sub-endocardicas sobre as saliencias dos pilares do ventriculo esquerdo e ecchymose na espessura da valvula mitral que, examinada ao microscopio, apresentou-se sob a fórma de um pequeno nucleo de globulos sanguineos cobrindo os vasos da valvula, os quaes estavam repletos de sangue.

No homem phenomenos toxicos manifestam-se com dóses altas de pilocarpina; até hoje, porém, não ha conhecimento de factos de envenenamento mortal.

VI

USOS THERAPEUTICOS

Como bem o diz o professor Gubler, o jaborandi ou o seu alcaloide não se administra nem a entidades morbidas, nem a especies nosologicas, porém unicamente a symptomas.

Elle é empregado na qualidade de sialagogo, de sudorifico e como espoliador pela reunião dos dous effeitos ; será, portanto, indicado sempre que um destes effeitos fôr util á cura de uma molestia.

Na qualidade de sialagogo seu uso é indicado nos estados acompanhados de seccura da bocca com sede viva : atropismo, intoxicações diversas, paralysia facial, embaraços gastricos e febres. Nas phlegmasias da bocca e da parte superior das vias digestivas ; diarrhéas e lesões gastro-intestinaes. Na diabetes saccharina e na polyuria. Nas stomatites, na diphteria e no engorgitamento das amygdalas ; nos casos de colica hepatica (como cholagogo). Na asthma, na bronchite chronica (como expectorante) ; na laryngite simples, na laryngite syphilitica ou de qualquer outra natureza (produzindo uma hypersecreção do canal aereo).

Na qualidade de sudorifico, é empregado, em geral, nas affecções *a frigore*, sustando muitas vezes a marcha da molestia ; no pleuriz, na pneumonia em começo, na angina e sobretudo no rheumatismo articular agudo ; no

rheumatismo chronico aproveita ás vezes, mas não deve ser usado quando existir alguma complicação cardiaca ; nas affecções febris trazendo seccura e calor exagerado para a pelle, temperatura elevada, como na febre typhoide, na febre amarella e nas molestias exanthematicas ; na erysipela ; na parotidite inflammatoria ; na febre intermitente ; na intoxicação saturnina e no envenenamento pelo mercurio, segundo Spillmann.

Na qualidade de sialagogo e sudorifico elle é o typo dos medicamentos alexiteros ; é empregado desde longa data pelos indios contra a mordedura de cobras venenosas, a picada dos arachnides, dos myriapodes, etc. Nas molestias virulentas : na hydrophobia (Dartigues), na syphilis, etc. ; nas nephrites e nas intoxicações uremicas ; no envenenamento pela atropina ; e, finalmente, em virtude dessas mesmas propriedades, os saes de pilocarpina podem ser empregados como agentes expoliadores nas hydropisias e edemas em geral, com excepção dos que reconhecem por causa uma affecção cardiaca.

Ha ainda muitos casos em que, segundo observações clinicas, a pilocarpina tem prestado serviços : em parto, como agente ocytocico ; na eclampsia ; contra o suor dos pés ; contra a alopecia ; nos soluços rebeldes ; no delirio alcoolico ; em certas fórmias de vesania ; em diversas affecções oculares ; em certas desmatoses ; etc., etc.

Como se vê, pelo que acabamos de expôr, as applicações do jaborandi ou da pilocarpina são innumeradas ; e, si tem havido exagero nessas applicações, não é menos verdade que em um certo numero de molestias o seu emprego é seguido de bom resultado. Procuraremos estudal-as.

Bronchite, emphysema pulmonar e asthma.—Nos casos de fluxos mucosos phlegmaticos, agudos ou chronicos, concebe-se que a pilocarpina seja util, fluidificando a secreção ; na bronchite aguda e na bronchite chronica, na bronchorrhéa, no emphysema com bronchite, a melhora

do doente é rápida pelo uso da pilocarpina ou jaborandi; a tosse, a dyspnéa cedem rapidamente na brochite aguda; na bronchorrhéa a expectoração torna-se mais facil, a tosse e a dyspnéa diminuem e nos dias subsequentes a expectoração é muito menos abundante; no emphysema pulmonar complicado de bronchite a dyspnéa e a respiração estertorosa com accessos de suffocação se acalmam, e o doente sente-se alliviado de seu estado de afflicção.

Na asthma tem-se empregado a pilocarpina com bastante proveito. Gubler, assim como Alb. Robin, citam observações em que a dyspnéa e o accesso de asthma cederam consideravelmente com esse medicamento; em alguns casos o professor Gubler pôde sustar os accessos de asthma propriamente dita, bem como os que sobrevêm, a titulo de complicação, nos emphysemotosos. Dujardin-Beaumetz (Clin. Th., t II) não é tão affirmativo quanto Gubler em relação á acção da pilocarpina na asthma.

Inferior para elle á morphina, a pilocarpina seria entretanto o meio mais efficaz para oppôr-se á congestão dos bronchios e á formação de coagulos mucosos que obstruem as vias aéreas.

Em resumo, nas affecções catarrhaes agudas e chronicas do apparelho respiratorio a pilocarpina é susceptivel de produzir os melhores effeitos.

Pleurisia.—Pleuro-pneumonia.—Como a theoria o indicava, o jaborandi deu excellentes resultados no tratamento das pleurisias. Vulpian, Gubler, A. Robin e outros citam casos em que a administração d'essa substancia foi seguida do melhor resultado; Gubler recommenda-a principalmente no começo da molestia. De todos esses casos resulta que a pilocarpina é um medicamento precioso para favorecer a reabsorpção dos derrames pleuríticos. Ella é util, não sómente no começo da pleurisia ordinaria como quer Gubler, senão tambem nas fórmias de pleurisia lenta com derrame moderado, segundo Landrieux. A. Robin

cita um caso em que seu emprego acalmou os accidentes asphyxicos graves da pleurisia diaphragmatica.

Um derrame que havia resistido durante um mez á tintura de iodo, aos vesicatorios e aos diureticos, foi tratado por Lesquesne com duas doses de jaborandi (4^{gr},50 para 170 grammas d'agua).

Segundo o Dr. Grasset, o jaborandi é muito util no tratamento dos derrames pleuríticos, qualquer que seja a sua antiguidade, qualquer que seja a abundancia do liquido; sob sua influencia o liquido contido na pleura desapparece rapidamente, porém seus effeitos são de curta duração e muitas vezes o liquido reproduz-se com grande rapidez. E' preciso insistir no medicamento afim de fazer desapparecer definitivamente o liquido derramado. Desde que o liquido tenha desapparecido e que os attritos pleuraes se manifestem, a pilocarpina não tem mais razão de ser; é então ao tratamento tonico pela quina, ás applicações locaes pela tintura de iodo que devemos reccorrer. Farze, Coriveand (Gaz. hebdomadaire, 1882), referem observações nas quaes a injeccção de um a dous centigrammas de pilocarpina fizeram desapparecer um derrame pleurítico em uma ou duas semanas.

Crequy (Soc. de Th., 1875) e A. Robin (Journ. de Th., l. II, 1875) citam: o primeiro um caso de pleuro-pneumonia curado em quinze dias com duas doses de jaborandi; o segundo, tres observações de pneumonia tratada pelo jaborandi. Este medicamento pareceu-lhe util nas pneumonias francas, em começo, para moderar a congestão pulmonar e a titulo de antiphlogistico. Na pleurisia rheumatica, segundo o Dr. Dupré (Montpellier medical, 1881), o jaborandi não produz effeito e o seu emprego póde mesmo ser perigoso nessas affecções, visto como elle acredita que este medicamento vá dar á serosa pleural uma superactividade secretoria analogá á da pelle.

Factos contrarios e numerosos existem contra esta asserção do Dr. Dupré, de sorte que não poderemos

concluir condemnando rigorosamente o emprego do jaborandi.

Assim, em conclusão, o jaborandi e a pilocarpina parecem-nos uteis nas inflamações da serosa pleural, sobretudo no começo, nas fórmulas *à frigore*.

Nos derrames, que datam de algum tempo, febris ou não, a influencia é mais problematica, e quando se manifesta logo, é ordinariamente de curta duração, sem que se possa descobrir a razão; parece que o organismo surpreendido por uma espoliação brusca, não póde fornecer o dispendio sem que o derrame não resinta a influencia. Devemos, pois, ensaiar este sudorifico, sem no entanto, deixarmos de lado os revulsivos e outros meios já conhecidos.

Diphtheria.— Conhecida por Weber (1878) e Lehwers, de S. Petersbourgo (1879), que a empregavam no tratamento da diphtheria,— só mais tarde (1880) foi vulgarizada a applicação da pilocarpina contra esta terrivel molestia por Guthmann, de Cronstadt, que — em uma *Memoria* publicada sobre os bons effeitos da pilocarpina contra a diaphtheria, apresenta uma estatistica de setenta e tres casos, todos seguidos de cura.

O diagnostico não era duvidoso, accrescenta este autor, porque as observações foram colhidas com o maior cuidado, e as fontes de contagio descobertas. Os effeitos do medicamento eram constantes; a salivação era abundante e as falsas membranas destacavam-se completamente, ao mesmo tempo que desapareciam os phenomenos inflammatorios; em pouco tempo a mucosa tornava-se humida, rosea e normal.

Depois de Guthmann, muitos outros medicos empregaram a pilocarpina contra essa molestia com resultados bastante favoraveis; Dehio (S. Petersbourg med. 1881) em 24 casos obteve 24 curas, e Weiss, em 13 casos, perdeu sómente 4.

E' de acreditar — em face desses resultados — que a pilocarpina possa prestar real serviço no tratamento dessa molestia, sem contudo ser considerada como especifico.

Os inconvenientes que ella apresenta mais communmente são: nauseas, vomitos, caimbras, gastralgias resultantes da irritação das vias digestivas e do estomago, e um collapso mais ou menos grave contra o qual tem-se empregado o alcool e vinho generoso, podendo este ter como causa a influencia depressiva do medicamento sobre o coração: — os vomitos combatem-se facilmente com o café.

Em summa, diz M. Lavrand: « A pilocarpina não é um antidoto do veneno diphtherico, porém tem uma acção mecanica pela hypersecreção das glandulas salivares e pharyngianas; é util em muitos casos, sobretudo quando as falsas membranas occupam as partes inaccessiveis aos meios locaes, como a tracheia e os bronchios. Contra o veneno diphtherico, apesar da diaphorése abundante que esse medicamento produz, sua acção parece absolutamente inefficaz, podendo antes ser perigosa pelo collapso que determina, seja pela diarrhéa ou pelos vomitos, seja por sua acção sobre o musculo cardiaco, seja por qualquer outra razão que não conhecemos ».

Modo de administração. — Guthmann administrava pela via gastrica a pilocarpina associada á pepsina para combater o catarrho gastrico concumitante e digerir as falsas membranas que eram deglutidas.

Eis a sua fórmula :

Chlorhydrato de pilocarpina.....	3 a 4 centigr.
Pepsina.....	6 » 8 gram.
Acido chlohydrico.....	12 gottas
Agua.....	80 gram.

Para tomar uma colher de chá de hora em hora.

Para as creanças emprega-se essa mesma fórmula um pouco modificada, como se segue :

Chlorhydrato de pilocarpina.....	2 a 3 centigr.
Pepsina.....	2 gram.
Acido chlorhydrico	2 gottas
Agua.....	80 gram.

Para tomar uma colher de chá também de hora em hora.

A condição *sine qua non* ao bom successo, sendo a salivação continua, devemos dar o medicamento dia e noite sem interrupção. Será indicado o crystel quando houver intolerancia gastrica, e a injeção hypodermica quando quizermos agir rapidamente.

Molestia de Bright. — Pelas suas propriedades diaphoreticas a pilocarpina será indicada em todos os casos em que houver necessidade de retirar-se do organismo uma grande quantidade de liquido ; ora, no mal de Bright, em seu primeiro periodo, em que, ao mesmo tempo que ha congestão do rim, ha infiltração do tecido cellular pela serosidade, a pilocarpina parece ser rasoavelmente indicada : 1º, para diminuir o trabalho funcional do rim, provocando, pela abundante diaphorese que determina, uma derivação para a pelle ; 2º, para favorecer a eliminação da serosidade infiltrada.

A observação clinica tem confirmado o que a theoria assim indica ?

Das numerosas observações de Gubler, de M. Alb. Robin e outros, resulta que, se a pilocarpina é susceptivel de alliviar os brighticos, ella não os cura.

M. Alb. Robin assim resume a sua opinião a esse respeito : « Na molestia de Bright, em primeiro periodo, periodo congestivo, o jaborandi presta serviços ; diminue a anasarca, assim como a quantidade de albumina eliminada pelas urinas, melhorando alguns symptomas (dôres

lombares, anorexia, insomnia, etc.), e impedindo algumas vezes que a molestia progrida em sua marcha; o doente nessas condições apresenta então um estado geral melhor e a nutrição mais activa. Este estado, porém, é temporario e a marcha da affecção, que parecia detida, segue o seu curso. O jaborandi não nos parece, pois, um meio seguro no tratamento do mal de Bright.

Na *anasarca a frigore* com *albuminuria*, na *albuminuria symptomatica* de affecções febris (pneumonia, rheumatismo articular agudo, febre tifoide, etc.) a pilocarpina consegue fazer desaparecer a albumina das urinas. Assim Alb. Robin cita oito observações em que, com uma, duas e tres administrações do jaborandi obteve cinco curas e tres melhoras.

O jaborandi actúa evidentemente nesse caso, diminuindo a congestão renal. Nas *hydropisias* de causa renal assim como na anuria a pilocarpina tem dado resultados favoraveis; neste ultimo caso, principalmente, em que o doente acha-se votado á morte, este medicamento póde ser de grande recurso pela sua energica actividade sudoral, alliviando o estado congestivo dos rins e dando deste modo tempo a que a nephrite aguda possa completar a sua marcha regressiva.

Druel (Bull. med. sept. 1882) estudando as applicações da pilocarpina nas molestias dos rins, diz que ella tem as seguintes propriedades: desembaraçar os rins de um excesso de trabalho nos casos de nephrite, creando uma via de derivação para os materiaes que se eliminam por estes orgãos; provocar o desaparecimento dos liquidos que infiltram não sómente o tecido cellular sub-cutaneo, porém ainda aquelles que engorgitam os pulmões e muitas vezes a pleura e o pericardio; emfim, diminuir a albumina ou mesmo fazel-a desaparecer das urinas.

Hydropisias de origem cardiaca. — A sudação e a salivação que a pilocarpina provoca sendo, como se sabe, tão energicas, parecem indical-a em todas as *hydropisias*.

E, de facto, este medicamento tem dado resultados em certos desses casos. Assim, em um caso de anasarca symptomatica de uma pericardite chronica, a applicação da pilocarpina foi seguida de bom resultado (Leyden. in med. journal, 1877). Não devemos, porém, empregar este medicamento nas hydropisias symptomaticas de lesões valvulares, assim como na degeneração do myocardo, visto como será de um effeito perigoso por sua acção paresiante sobre o coração.

Accidentes uremicos. — Eclampsia.—Existem observações de cura de uremia dos *brighticos* e de eclampsia das mulheres gravidas pela pilocarpina. Fehling (Des injections sous cutanées de pilocarpine dans l'eclampsie et l'urémie, Paris medical, 5 juin 1879), refere dous casos de eclampsia puerperal em que a pilocarpina pareceu extremamente favoravel. Bidder, Prochouwick e outros compartilham essa opinião. E. Bæghehold tratou desta maneira uma eclamptica e duas uremicas no serviço do professor Goldtammer, no hospital Bethamia, Berlim, e como Fehling, elle pensa que essa medicação apresenta sérias vantagens : as injeções da pilocarpina fizeram desaparecer os ataques eclampticos.

Prochouwick (de Hambourg) obteve verdadeiro successo com o emprego da pilocarpina em dous casos de eclampsia puerperal e o seu entusiasmo foi tal que elle a prefere ao emprego do chloroformio. Por seu lado, James Murphy (American Jour. of Obst., 1883) refere dous casos que fallam em favor da pilocarpina.

PRIMEIRO CASO.—*Mulher victima de eclampsia grave.*—Nove accessos no primeiro dia. No segundo e no terceiro dia administra-se a pilocarpina na dóse de dous centigrammas. A mulher, que estava grávida de sete mezes, deu á luz uma criança viva. A albumina persistio na urina durante 15 dias, e a mulher salvou-se.

SEGUNDO CASO.—*Mulher em estado comatoso.*—Admi-

nistração de pilocarpina (dous centigrammas de seis em seis horas). A mulher páre uma criança morta e a cura dá-se.

Na eclampsia, portanto, a pilocarpina parece gozar de uma efficacia incontestavel, sobretudo nos individuos com edema generalizado. Quando existe um estado comatoso profundo, durante o intervallo dos accessos, póde-se fazer voltar o uso das faculdades intellectuaes mais promptamente com injeção de nitrato de pilocarpina, do que com qualquer outra meio. (Journ. de med. de Bruxelles, 1884). Sanger julga, entretanto, este modo de tratamento perigoso na eclampsia, porque o coma não permite a acção reflexa da deglutição da saliva, e as mucosidades accumuladas na bocca do doente podem suffocal-a. Semmola (Les injections hyp. de piloc. dans l'uremie scarlatineuse, Revista clinica therapeutica, Napoles, 1882), menciona as vantagens da pilocarpina na uremia renal.

Leven cita um caso de nephrite parenchymatosa com uremia em uma moça de quatorze annos curada pelas injeções de nitrato de pilocarpina. Entre os partidarios desse methodo de tratamento, Bider pretende que esse medicamento actúa descongestionando os centros nervosos, cuja hypethermia seria a causa dos accidentes e eliminando pelos diversos emunctorios do organismo os materiaes utilizados por este e que, ahi retidos, poderiam actuar como veneno.

Polyuria.— Tem-se feito ensaios relativos ao tratamento da polyuria pela pilocarpina ;— assim, em um doente de polyuria azoturica, Huchar, depois de ter recorrido aos meios aconselhados em taes casos (belladonna, iodureto e bromureto de potassio, valeriana, opio, etc.), empregou a pilocarpina (1 centigramma por dia) durante um mez e obteve a cura. Um outro doente de polyuria simples curou-se graças ao mesmo tratamento.

Em sua these (*Quelques considérations sur la polyurie et son traitement par la pilocarpine*, Paris, 1882) Ducroux

refere sete observações de polyuricos tratados pelas injeções de nitrato de pilocarpina — na dóse de 1 a 2 centigrammas durante quatro ou cinco dias. Em opposição a estes casos tão lisongeiros existem outros em que o emprego da pilocarpina não foi seguido de bom resultado. Será um recurso de que poderemos lançar mão no tratamento d'esse syndroma clinico, não o considerando, porém, de grande efficacia.

Intoxicações diversas.— Nos casos de *arcenicismo*, *saturnismo* e *mercurialismo* tem sido empregada a pilocarpina afim de favorecer a eliminação dessas substancias toxicas ;— esse emprego parece-nos racional. Porém trata-se de saber se realmente o chumbo, o arsenico e o mercurio eliminam-se pela pelle ou pelas glandulas salivares. Para o arsenico, assim como para o mercurio, não parece haver duvida; o arsenico elimina-se, como se sabe, pelo fígado; ora, a pilocarpina, como o demonstrou o professor Vulpian, augmenta a secreção biliar.

Alb. Robin em um caso de cachexia *saturnina*, com quatro sudações consecutivas e espaçadas pelo jaborandi, reconheceu manifestamente na primeira a presença do chumbo (por meio do acido sulphydrico); na segunda sudação encontrou menos, e na terceira e quarta nem traços.

Se assim é realmente, devemos acreditar que a pilocarpina possa ser de util indicação na intoxicação pelo chumbo. Mas, attendendo a seus effeitos deprimentes e o estado de cachexia a que é reduzido cêdo o individuo intoxicado pelo chumbo, acreditamos que a pilocarpina não seja de vantagem e que pelo contrario deve ser contra-indicada.

Envenenamento pela atropina. — O Dr. Purjesz (Journ. de Therap. 1886) teve a idéa, baseando-se na acção antagonica da atropina e da pilocarpina sobre a pupilla, de recorrer ás injeções hypodermicas desta — em um caso de envenenamento por aquella. Tratava-se

de um moço de 19 annos que havia ingerido, com intensão de suicidar-se seis centigrammas de atropina em solução n'agua. Uma hora mais tarde apresentavam-se os accidentes característicos de uma intoxicação grave pela atropina

Este medico fez injeções de dezeseis centigrammas de pilocarpina com intervallo de cinco a dez minutos. A tentativa foi coroada de successo. Tres horas depois da injeção de atropina o doente estava inteiramente salvo. A pupilla, dillatada em seu maximo, tornou ao seu diametro normal. Em face deste caso, que nos parece fallar eloquentemente á favor do antagonismo existente entre aquellas duas substancias, julgamos que a pilocarpina será um recurso precioso na therapeutica do envenenamento pela atropina.

Molestias infectuosas.— Gubler foi o primeiro a ensaiar (1875) o jaborandi no tratamento da *febre intermitente*; não teve, porém resultado favoravel. Depois d'elle, e no mesmo anno, Rokitanski e Griswald (Journ. de ther. tom. 2º, 1875) publicaram casos em que o jaborandi conseguiu attenuar a intensidade dos accessos e sua duração e até mesmo fazel-os desaparecer inteiramente.

Griowald cita sete observações de *febres intermittentes* tratadas com successo pelas injeções hypodermicas de nitrato de pilocarpina. Destas observações, este autor acredita poder concluir que as injeções de pilocarpina fazem abortar o calefrio da febre palustre, que em um grande numero de casos o accesso cede rapidamente pela diaphorése abundante que produz este medicamento e que finalmente uma dóse sufficiente de pilocarpina para obter este effeito desejado não dá lugar nem a uma sudação excessiva nem a um ptyalismo incommodo.

Picot, professor da Faculdade de Medicina de Bordeaux, baseando-se nessas observações de Rokitanski e Griswald, tentou o emprego do nitrato de pilocarpina na *febre intermitente*, e nos casos observados pelo illustre

professor o resultado foi tão favoravel que elle julga a pilocarpina dotada de energicas propriedades febrifugas.

M. J. Ferré (These de Bordeaux, 1886), apresenta doze observações de febres intermitentes palustres em que a applicação da pilocarpina foi seguida de resultados mais ou menos favoraveis.

Apezar de todos esses casos favoraveis e do criterio scientifico de seus observadores, não acreditamos que a pilocarpina, por si só, seja um agente therapeutico capaz de debellar a febre intermittente, e sim acreditamos que ella possa ser util como auxiliar da medicação quínica, a unica por excellencia que consegue combater semelhante molestia.

Na *frebe typhoide* tem-se empregado a pilocarpina, e, segundo o Dr. Girolamo (de Napoles) é um medicamento efficaz contra esta pyrexia.

Em um trabalho publicado em 1881 sobre o emprego da pilocarpina na febre typhoide, este autor cita dous casos de cura por esta substancia e acredita que a pilocarpina tem uma acção anti-parasitaria, matando directamente os parasitas productores da febre typhoide e produzindo pelo suor a sua eliminação.

Esta asserção do Dr. Girolamo não tem sido confirmada por outros clinicos, e, em geral, teme-se o emprego do jaborandi ou do seu alcaloide na *febre typhoide* por ser esta molestia de fundo extremamente adynamico.

Na *febre amarella* o Dr. Girard (de Havana — anal. in France medical, 1879), notando que uma sudação abundante era vantajosa para os pacientes, tentou o emprego do jaborandi nos primeiros periodos do mal. Este autor cita só um caso favoravel—o de uma mulher cuja cura elle obteve em cinco dias.

Pela prostração que em geral se segue como consequencia dessa medicação, os medicos em sua maioria temem o emprego da pilocarpina contra o typho icteroide, além de que o limitado numero dos casos observados não

nos parece servir de base para instituir um methodo de tratamento.

Nas *febres eruptivas* tem-se aconselhado a pilocarpina afim de favorecer o apparecimento do exanthema.

Finalmente no *cholera* segundo Simmous que acompanhou a epidemia de 1879, no Japão (Ann. d'hyg., 1881), as injectões de pilocarpina despertariam a funcção renal, fariam desaparecer o coma e reanimariam os cholericos, cujo estado parecia desesperador. Porém, em tratando-se de uma molestia de fundo excessivamente a γ namico, e sendo a pilocarpina uma medicação deprimente, parece-nos de bôa prudencia não a aconselharmos, visto como ella pôde ser nociva ou mesmo impedir o periodo de reacção.

Raiva. — Sob o titulo de *Réflexions sur le traitement de la rage*, J. Tessier publicou na *Therapeutique contemporaine*, Fev., 1881, uma carta na qual elle emette a opinião, assáz em harmonia com a experimentação physiologica, que a sudação parece servir de via de eliminação ao principio morbifico das molestias miasmaticas. Ora, a pilocarpina abrindo as portas á eliminação dos virus, das peçonhas e dos venenos, poderia, por este facto, favorecer a expulsão do *virus rabica* do organismo. Essa idéa, admittida por Gubler e emittida depois d'elle por Alb. Robin, já era conhecida dos indios que empiricamente empregavam o jaborandi contra a mordedura das cobras e contra as *febres pestilenciaes*. Vejamos, porém, se a clinica tem respondido favoravelmente á theoria.

Sabe-se que o *methodo sudativo*, praticado pelos banhos de vapor, foi preconisado contra a raiva (Dioscoride, Celse) e que certos auctores (Semmola) attribuiram-lhe successos. Possuindo, portanto, um sudorifico tão poderoso como é o jaborandi, era natural que a medicina o ensaiasse no tratamento da raiva, a titulo de agente expulsor. De facto muitos clinicos o empregam contra tão terrivel molestia e se existem factos de cura (Denis-Dumont, *Un cas*

de rage déclarée, Quérison Bull. de ther., tom. CII, 1882), esses são muito isolados para firmar o credito do jaborandi no tratamento de semelhante entidade morbida. Estudando detidamente as opiniões dos clinicos e baseando-se em suas observações, Nocart conclue «que a pilocarpina não tem contra a raiva nem effeito prophylatico, nem effeito curativo, nem acção alguma sedativa.» Esta opinião parece-nos razoavelmente acceitavel, visto como hoje as experiencias do sabio Pasteur mostrando que o *virus* da raiva localisa-se principalmente nos centros nervosos é evidente que a idéa de subtrahir-o do organismo pela salitração e sudação por meio da pilocardina não possa mais ter esse pretendido valor.

Rheumatismo. — Em geral quando se emprega a pilocarpina em um doente atacado de rheumatismo articular agudo, o primeiro phenomeno que se observa, quando a sudação se generalisa, é um bem estar para o doente e diminuição das dôres; algumas vezes mesmo o doente pôde mover as articulações até então dolorosissimas.

Do exame das observações apresentadas pelos auctores julgamos poder concluir o seguinte sobre o emprego da pilocarpina no tratamento do rheumatismo articular agudo: na therapeutica do rheumatismo articular agudo, a pilocarpina preenche indicações symptomaticas: dôres excessivas que causam insomnia, tumefacção das articulações, secura da pelle, e algumas vezes anorexia. A todas estas circumstancias a pilocarpina pôde prestar grandes melhoras, isto é, diminuindo as dôres, a intensidade da flexão articular, a temperatura e o pulso; humidifica a pelle e pôde provocar o appetite.

No rheumatismo muscular, affecção ordinariamente *a frigore*, o jaborandi deu bom resultado nas mãos de Gubler e de M. Alb. Robin, que refere tres casos, que cederam com uma, duas e tres doses de jaborandi.

Emfim, Ferrini (Gaz. ital., 17 Fev. 1877) cita dous

casos de tetanos curados por meio do jaborandi em doses repetidas ; em um destes casos tratava-se de um tetano traumatico, o jaborandi foi concumitaneamente administrado com o chloral ; porém, no outro caso tratava-se de um tetano rheumatismal em que foi empregado o jaborandi sómente.

Este medicamento é dos mais racionais, diz o professor Jaccoud, (Pathol. int., t. 1º pag. 827) e merece ser applicado sobretudo no tetano *a frigore*.

Molestias oculares. — Em 1875 o jaborandi e a pilocarpina, graças aos estudos do Dr. Abadie, fizeram a sua entrada na therapeutica ocular, e d'ahi para cá tem sido objecto de innumerados trabalhos que vêm cada vez mais fortalecer os justos credits de que goza essa medicação nas molestias oculares. A pilocarpina é empregada em injeções hypodermicas ou em instillações. Debaixo da primeira fórma emprega-se :

1.º—No descollamento retiniano. M. Josse (These de Paris, 1881, du trait. du décollement rétinien par le nitrate de pilocarpine), depois de ter verificado os magnificos resultados de Diavaux (de Nantes), diz que não ha tratamento preferivel no descollamento da retina. O Dr. Dujardin, porém, (de Lille) em trinta casos observados de descollamentos da retina diz não ter obtido resultados favoraveis ou cura, senão ligeiras melhoras.

2.º—Nas affecções rheumatismaes agudas dos olhos (iritis, irido-choroidite, keratite), as injeções de pilocarpina têm sido seguidas de bom resultado (Dujardin).

3.º—No hospital das crianças (serviço de S. Germain) as injeções de pilocarpina produziram excellente resultado em cinco casos de ophthalmia diphtherica (Barette, Arch. d'ophthalmologie, mar., 1882). A pilocarpina parece nessas condições activar a secreção das glandulas conjunctivales, favorecendo assim o descollamento das membranas, e activando ao mesmo tempo a circulação do tecido submucoso.

4.º—Finalmente nas sclerites ; sclero-keratites ; hemor-rhagias intra-oculares ; opacidade do corpo vitreo ; nevrite optica, etc., se tem aconselhado o emprego da pilocarpina com resultados mais ou menos favoraveis.

E' sobretudo nos casos de inflammacão sub-aguda ou chronica dos olhos que o emprego desta substancia tem parecido efficaç. Para explicar-se essa acção tem-se admittido que a pilocarpina, dando lugar a hypercrinias consideraveis, actuaria secundariamente sobre o orgão da visão provocando um movimento de resorpção dos exsudatos extravasados ao mesmo tempo que uma parada da irritação inflammatoria.

Debaixo da segunda fórma a pilocarpina tem prestado eminentes serviços em ophthalmologia ; ella é um myotico poderoso e, de preferencia á ezerina, é empregada nos casos em que a fava de calabar é pouco supportavel, devido isto ás dôres que esta provoca e á sua acção irritante sobre a conjunctiva. O collyrio de pilocarpina póde ser instillado durante muitos dias consecutivos e até mezes sem trazer irritação ou qualquer outro phenomeno para a conjunctiva ; o contrario se dá com as applicações da ezerina.

O collyrio geralmente empregado é o seguinte :

Agua distillada.....	10 grams.
Nitrato de pilocarpina.....	20 centigrs.

Nesta dóse uma gotta instillada basta para produzir uma contracção pupillar que mede no fim de meia hora um millimetro de diametro, contracção esta que dura de cinco a oito horas.

A propriedade myotica dos sães de pilocarpina tem sido aproveitada nas seguintes affecções : 1.º Na mydriase isolada ou symptomatica da paralysis do nervo motor occular commun (3º par craneano) ; 2.º Nas affecções glaucomatosas, sobretudo nos casos de glaucoma simples ;

3.º Nas nevralgias occulares, as instillações de pilocarpina diminuem muitas vezes as dôres que têm resistido á morphina e á atropina ; 4.º Em certas keratites ulcerosas, se a ezerina não fôr supportavel, póde-se recorrer á pilocarpina para prevenir o encravamento da iris, quando a perfuração da ulcera fôr imminente, e sobretudo quando tratar-se de uma ulcera situada á margem da cornea.

Da pilocarpina como agente ocytocico. — Um certo numero de parteiros, Masmann (de S. Petersbourg), Schauta (de Vienna) e outros pretendem que a pilocarpina excita a contractilidade do utero. Assim, Masmann querendo utilizar-se das propriedades diaphoreticas da pilocarpina, observou o parto prematuro de uma mulher prenhe e hydropica.

Um outro facto, realisado em identicas condições, foi observado mais tarde ainda por Masmann, que publicou as observações colhidas, as quaes foram o ponto de partida de todas as pesquisas que têm sido feitas em relação á acção da pilocarpina sobre o utero.

Mey (Congrès d'Amsterdam, 1879) affirma que as injeccões de chlorhydrato de pilocarpina podem augmentar a energia das contracções do utero nos casos de inercia deste orgão.

Chantreuil e Hyernaux (cit. Marti Auté, These de Paris, 1879), procederam a experiencias em animaes sem conseguir, no emtanto, provocar contracções uterinas. A pilocarpina póde, porém, provocar, segundo estes auctores, o *parto prematuro*, não por uma acção especial e constante sobre a fibra muscular uterina, mas sim pela perturbação que ella determina no organismo.

O professor Müller (de Berne) confirmou igualmente as experiencias de Hyernaux e de seus estudos conclue :

1.º Que a pilocarpina não exerce uma acção ocytocica especial sobre o utero ;

2.º Que ella póde fazer abortar como qualquer agente perturbador ;

3.º Que, em presença dos factos observados, ella lhe parece perigosa tanto para a mãe como para o producto da concepção.

Sänger, estudando sériamente esta questão, acredita que a pilocarpina não é um agente ecbolico primitivo e que, não podendo despertar a contracção uterina, apresenta comtudo a propriedade de reforçal-a ou regularisal-a uma vez começada. O Sr. Marti Auté em sua these (já citada) estudando e analysando todas as observações e experiencias concernentes a esse assumpto, chegou mais ou menos ás mesmas conclusões que Sänger ; diz elle : « se á termo ou durante o trabalho, a pilocarpina parece ter uma influencia verdadeira sobre a contractilidade do utero, antes do termo da prenhez, as injeccões hypodermicas deste medicamento são constantemente inefficazes para provocar o parto prematuro. »

Parotidite inflammatoria. — Caxumba. — Testa empregou o jaborandi em infusão em cinco casos de caxumba, chegando ás seguintes conclusões :

1.ª O jaborandi é um remedio efficaç no tratamento das caxumbas.

2.ª Esta efficaçia se explica por suas propriedades hydragogas, e talvez ainda por sua unica propriedade sialagoga.

3.ª Administrado em tempo póde prevenir o desenvolvimento ulterior da molestia.

4.ª Tem o poder de combater as metastases e talvez mesmo de prevenil-as.

Sem que estas conclusões possam estabelecer regras absolutas, será em todo o caso um recurso que não devemos desprezar em se tratando de molestias semelhantes.

Soluço. — Em dous casos de soluço rebelde, Ortille

(de Lille) conseguiu fazel-o desaparecer depois de esgotados todos os recursos aconselhados em taes casos com o emprego da pilocarpina; em um desses casos tratava-se de um soluço que datava de seis mezes, succedendo-se de trinta a quarênta vezes por minuto. Depois d'elle, Augier (Th. de Lavrand), Ruhdorfer e Stadler (Bull. de Th., tom. CV, 1883) citaram casos curiosos de soluço rebelde, cuja cura foi obtida por meio de injeccões de pilocarpina. Pagenstecher refere uma observação semelhante (Bull. Th., tom. CVIII, 1885). A explicação physiologica dessas curas escapa-nos. A pilocarpina actuaria sobre o nervo phrenico como sobre as extremidades do nervo vago? E' uma hypothese possivel.

Affecções da pelle. — Pela congestão da pelle e pela sudação provocadas pela pilocarpina, não seria desarra-soado pensar-se que ella pudesse exercer uma influencia benefica sobre as molestias da pelle. Gubler foi o primeiro a ensaial-a em um doente victima de um eczema chronico, porém sem resultados. Cheron, Pitois (Th. de Paris, 1879) e outros empregaram a pilocarpina em certas dermatoses (psoriasis, prurigo, etc.) sem resultados bastante precisos para recomendar esse tratamento.

Emfim a pilocarpina tem sido empregada contra a alopecia e a transpiração fétida dos pés, com resultados mais favoraveis; da alopecia já nos occupamos quando tratamos da acção physiologica. Quanto á transpiração fétida dos pés, resulta das pesquisas d'Armaingaud que as injeccões hypodermicas da pilocarpina repetidas têm uma acção curativa. A pilocarpina actuaria nessas condições produzindo uma hypersecreção derivativa e substitutiva nas glandulas sudoraes d'essas regiões do corpo. A *leucina* que, segundo Ch. Robin, seria a materia putrida destes suores, decompondo-se e dando origem ao valerinato de ammoneo, se encontra na saliva dos pilocarpinizados? Seria interessante dirigir-se uma pesquisa neste sentido (Armaingaud, Gaz. hebd., 1881).

Da pilocarpina no delirio do alcoolismo. — Na embriaguez — alcoolismo agudo — assim como no delirium tremens — episodio agudo do alcoolismo chronico — as injeções de chlorhydrato de pilocarpina são susceptiveis de prestar os melhores serviços ; assim, ellas deram maravilhosos resultados nas mãos do Dr. Jasham (Comp. annuaire de Th., Bouchut, 1887), no alcoolismo agudo. Elle aconselha a dóse de quinze milligrammas em sessenta grammas d'agua, dóse sufficiente para desembriagar o paciente que, em seguida, adormece. Ao despertar, tem consciencia de si proprio e não revela nenhum signal de soffrimento ; nem os olhos, nem o facies, nem a cõr apresentam qualquer traço da orgia por que passou. Conforme o Dr. Jasham, a pilocarpina tem um triplice effeito sobre a embriaguez. Se ha abaixamento da pressão sanguinea no cerebro, ha eliminação rapida do alcool e grande absorpção de oxygeno.

No delirium tremens os resultados não são menos frisantes.

Em um doente victima desse estado morbido, o Dr. Cursino de Moura (These do Rio Janeiro, 1884), com quatro injeções hypodermicas de chlorhydrato de pilocarpina de dous centigrammas cada uma, feitas no espaço de oito dias, conseguiu debellar a molestia, que aliás tinha resistido a outros meios, bem como a altas dóses de morphina, quer em injeções hypodermicas, quer pela via gastrica.

O illustrado lente da cadeira de clinica medica e chirurgica de crianças da nossa Faculdade, o Sr. Dr. Barata Ribeiro, diz ter empregado com alguma vantagem a pilocarpina no tratamento de certas fórmas de alienação mental : loucura alcoolica e loucura hysterica.

O medicamento era administrado pela via gastrica nos casos em que a injeção hypodermica era difficil.

PROPOSIÇÕES

PROPOSIÇÕES

Cadeira de physica medica

Ponto 8º

Estudo sobre o microscopio

I

Microscopios são instrumentos destinados á observação de objectos mui pequenos, ampliando suas dimensões.

II

Ha duas especies de microscopio : *microscopio simples* e *microscopio composto*.

III

O estudo do microscopio é muito importante, pois que é com auxilio deste instrumento que a bacteriologia tem tomado tão rapido impulso.

Cadeira de chimica medica e mineralogia

Ponto 2º

Estudo sobre o ozona

I

O ozona, descoberto em 1840 por Schœnbein, é um estado allotropico do oxygeno.

II

Existe em maior ou menor quantidade no ar athmospherico, onde representa um importante papel.

III

Aniquilando e destruindo os miasmas, elle póde, por sua presença, impedir as manifestações epidemicas.

Cadeira de chimica organica e biologia

Ponto 9º

Da quinina e seus saes

I

A quinina descoberta por Pellétier e Caventou em 1820, é um alcaloide extrahido das cascas das quinas, familia das Rubiaceas.

II

Ella apresenta-se sob a fórma de massa branca amorpha, sem cheiro e de sabor amargo.

III

A quinina combina-se com o acido sulphurico, produzindo dous sulfatos : um neutro (acido) e outro basico.

Cadeira de botanica e zoologia medicas

Ponto 10º

Estudo descriptivo da tenia solium

I

A tenia solium, vulgarmente conhecida pelo nome de solitaria, pertence ao genero dos vermes, ordem dos cestoides, familia das teniadas e ao grupo das Echinotantias, da classificação de Beneven.

II

Seu corpo, achatado, branco, um tanto molle, é composto de grande numero de anneis articulados e attinge algumas vezes á muitos metros de comprimento.

III

Sua cabeça é geralmente pequena, tuberculosa, provida de quatro ventosas entre as quaes faz saliencia uma pequena trompa retractil, rostellum, guarnecida por uma dupla corôa de colchetes, superiores e inferiores.

Cadeira de anatomia descriptiva

Ponto 6º

Anatomia da medulla

I

A medulla é uma massa nervosa central que, sob a forma de um cordão longo e cylindroide, occupa o canal vertebral.

II

No centro da medulla, cercada pela substancia branca, que constitue os cordões, se encontra a substancia cinzenta constituindo os cornos; sendo dous anteriores e dous posteriores.

III

A superficie da medulla apresenta quatro sulcos longitudinaes, dous medianos e dous lateraes; esses sulcos dividem a medulla em certo numero de cordões, cujo conhecimento é de maxima importancia no estudo da physiologia deste orgão.

Cadeira de histologia theorica e pratica

Ponto 5º

Histologia do systema nervoso ppherico

I

O systema nervoso peripherico compõe-se de cordões nervosos que, partindo dos diversos centros nervosos, vão ter a todas ás partes do organismo.

II

Os nervos compõem-se de fibras nervosas, que são formadas histologicamente pela bainha de Schwan, myelina e cylinder-axis.

III

Destes tres elementos o mais essencial é o cylinderaxis.

Cadeira de physiologia experimental

Ponto 9º

Da irritabilidade muscular

I

A irritabilidade é a propriedade que tem a fibra muscular de passar do estado de repouso á actividade.

II

Esta propriedade é inherente ao proprio musculo.

III

Diversas circumstancias modificam esta propriedade muscular.

Cadeira de anatomia e physiologia pathologicas

Ponto 8º

Dos tumores em geral

I

Dá-se o nome de tumor a uma massa constituida por um tecido de nova formação, tendo tendencia a persistir e á crescer.

II

Os tumores não têm nervos: elles não contêm, pois, os reguladores das funcções nutritivas.

III

Essa disposição anatomica póde explicar o augmento indefinido dos neoplasmas.

Cadeira de anatomia cirurgica, medicina operatoria e aparelhos

Da trepanação, suas indicações e contra-indicações nos casos de
fractura da abobada craneana

Ponto 3º

I

A trepanação nas fracturas da abobada craneana póde ter por fim prevenir ou combater as perturbações que esta lesão, por si ou por suas complicações, acarreta para o cerebro.

II

Nas fracturas simples do craneo a trepanação é contra-indicada

III

O emprego dos antisepticos nas feridas do trepano tem modificado extraordinariamente a gravidade do prognostico e garante até certo ponto o successo da operação.

Cadeira de pathologia geral

Ponto 5º

Das epidemias

I

Chamam-se epidemias o apparecimento de molestias em localidades em que ellas não reinam habitualmente, attingindo ao mesmo tempo um grande numero de individuos.

II

As epidemias têm tendencia a invadir novas regiões.

III

Ellas apresentam em sua marcha tres periodos distinctos : o ascendente ou de desenvolvimento, o estacionario e o de decrescimento.

Cadeira de pathologia medica

Ponto 1º

Hemorrhagia cerebral

I

A hemorrhagia cerebral não respeitando idades accommette de preferencia o individuo velho.

II

A alteração das paredes dos vasos cerebraes, dando lugar á formação de *aneurismas miliares*, é a causa mais frequente da hemorrhagia cerebral.

III

As fórmas mais communs da hemorrhagia cerebral são : a apopletica e a paralytica.

Cadeira de pathologia chirurgica

Ponto 8º

Das fracturas da côxa

I

São assim chamadas, commummente, as fracturas do corpo do femur.

II

Não se tratando de individuos cujo femur seja a séde de molestias que diminuam a sua consistencia, as fracturas da côxa não se darão por simples contracção muscular.

III

A mobilidade anormal da côxa, seu encurtamento, a dôr localisada, a crepitação e a sua rotação para fóra, são symptomas da fractura do femur.

*Cadeira de materia medica e therapeutica especialmente
brazileira*

Ponto 6º

Medicação revulsiva

A medicação revulsiva consiste em provocar uma perda de força em uma parte sã, afim de diminuir em uma parte doente a accumulação ou exageração desta mesma força.

II

Os agentes desta medicação são pela maior parte irritantes.

III

Uma condição essencial á medicação revulsiva é a seguinte: a irritação artificial deve ser mais intensa que aquella que existe espontaneamente no orgão inflammado.

Cadeira de pharmacologia e arte de formular

Ponto 5º

Estudo chimico-pharmacologico das convolvulaceas medicinaes

I

A familia das convolvulaceas é muito rica de purgativos.

II

Entre elles se notam : a jalapa (*exogonium jalapa*), a scamonéa (*convolvulus scamonia*), o turbitheo vegetal (*ipomæa turpethum*), a batata de purga (*convolvulus operculatus*), etc., etc.

III

A jalapa fornece um principio activo, a jalapina, que é soluvel no ether e no alcool.

Cadeira de obstetricia

Ponto 10º

Operação cezariana e modificação dos processos

I

A operação cezariana tem por fim extrahir o feto desenvolvido por uma incisão na parede abdominal e uterina.

II

Dos processos modernos o melhor é o de Sanger, que basêa-se na rapidez com que as serosas adherem e na dupla sutura do utero.

III

A operação cezariana é indicada no caso em que o operador julgar impossivel a extracção do feto pelas vias naturaes.

Cadeira de medicina legal e toxicologia

Ponto 1º

Do envenenamento pelo alcool

I

A acção toxica dos alcools varia conforme a sua proveniencia; os alcools *butylico* e *amylico*, independente do *alcool etylico* que possam conter, são mais perigosos do que este.—

II

No envenenamento pelo alcool devemos distinguir: o *alcoolismo agudo* e o *alcoolismo chronico*.

III

O *alcoolismo agudo* é a *embriaguez* em seus diversos grãos; o *alcoolismo chronico* se estabelece lentamente, determinando accidentes que se referem principalmente ás vias digestivas e systema nervoso.

Primeira cadeira de clinica medica de adultos

Ponto 1º

Diagnosticco e tratamento da pneumonia infecciosa

I

A pneumonia lobar fibrinosa é de natureza infecciosa.

II

Calefrio unico, intenso, seguido de grande elevação de temperatura, pontada do lado, dyspnéa, tosse, escarros viscosos, sopro tubario, adynamia pronunciada, taes são os symptomas que nos levam ao diagnosticco da pneumonia.

III

O tratamento da pneumonia é symptomatico.

Primeira cadeira de clinica chirurgica de adultos

Ponto 5º

Tratamento da retenção das urinas

I

Chama-se retenção de urina a impossibilidade de emitir naturalmente pela urethra parte ou totalidade da urina contida na bexiga.

II

As causas podem ser dynamicas ou mecanicas.

III

O tratamento chirurgico da retenção da urina consiste ou em estabelecer a comunicação da bexiga com o exterior pela abertura natural do collo vesical ou por um caminho artificial; no primeiro caso nós temos os varios meios representados: pelo catherismo, a dillatação, a divulsão, a urethrotomia intensa e a externa; no segundo, a punção.

Cadeira de hygiene e historia da medicina

Ponto 7º

Das causas mais frequentes de mortalidade infantil na cidade do Rio de Janeiro

I

A fraqueza congenita representa um papel importante como causa da mortalidade das crianças na cidade do Rio de Janeiro.

II

As mudanças de temperatura, constantes e bruscas, produzindo affecções do aparelho respiratorio, concorrem poderosamente para o augmento da mortalidade das crianças na cidade do Rio de Janeiro.

III

A má alimentação, alliada ás más condições hygienicas do sólo e meio, explica a frequencia da mortalidade infantil na cidade do Rio de Janeiro.

HIPPOCRATIS APHORISMI

I

Natura corporis est in medicina principium studii.
(Sect. II. Aph. VII.)

II

In morbis acutis, extremarum partium frigus, malus.
(Sect. VII. Aph. III.)

III

Sudor copiosus calidus aut frigidus semper fluens,
frigidus majorem, calidus minorem morbum significat.
(Sect. VI. Aph. XLII.)

IV

Frigidum ossibus adversum, dentibus, nervis, cerebro,
dorsali medullæ, calidum, vero, utile.
(Sect. V. Aph. XVIII.)

V

Lassitudines spontæ morbus denuntiant.
(Sect. II. Aph. IV.)

VI

Quæ medicamenta non sanant, ea ferrum sanat; quæ
ferrum non sanat, ea ignis sanat; quæ vero ignis non
sanat, ea insanabilia existimare oportet.
(Sect. VIII Aph. VI.)

Esta these está conforme os estatutos.

Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, 4 de Outubro de 1888.

DR. JOSÉ MARIA TEIXEIRA.

DR. CAMPOS DA PAZ.

DR. JACY MONTEIRO JUNIOR.